

抗菌薬の臨床評価法に関するシンポジウム —国際的なハーモナゼーションを目的として— を開催するにあたって

紺 野 昌 俊

日本化学療法学会理事長

この度、第43回日本化学療法学会総会会長、松本文夫先生のご厚意により、日本化学療法学会学術集会と関連して、表題のシンポジウムを開催することになった。貴重な学術集会の時間をやりくりして、このような機会を設けて頂いた松本会長に改めて感謝の意を表したい。

一昨年、日本化学療法学会は、学会に「抗菌薬臨床評価法制定委員会」なる特別委員会を設けた。その理由は、日本における抗菌薬の開発技術の進歩は極めて目覚ましく世界の注目を浴びているのにもかかわらず、その裏付けともなる当該新規抗菌薬の臨床評価は、必ずしも世界から受け入れられていないことに起因する。日本の臨床データが本当に評価に耐えないものなのか、臨床に携わる研究者の一人として心の痛む話である。

日本には50年に及ぶ化学療法の歴史がある。日本では抗生物質は日常診療のあらゆる分野において使用されている。それは、もはや日本の全国民が理解していることであるといっても過言ではない。長寿国・日本の形成には抗生物質が大きく貢献していることは誰しもが認めるところである。恐らく、小児における肺炎球菌やインフルエンザ菌による化膿性髄膜炎の発症率もまた、世界の国々の中では極めて低率のはずである。そのような国における臨床データが世界の関係者から軽く見られてよいものなのであろうか。

勿論、日本化学療法学会には学会設立当時から今日に至るまで、多くの先達によって抗菌薬の臨床評価法に関する論議は常に繰り返行われてきた。そして、現在の多くの治験はこれらの評価法に従って行われている。しかし、それらの評価法が世界から軽く見られているのだとしたら、その原因は一体どこにあるのだろうか、それが2年前に特別委員会を発足させた理由である。

折しも、先進諸国にあっては医薬品の基礎から臨床に至る評価法についてハーモナイゼーションを図るという極めて画期的な時期に到来している。日本の行政機関も国をあげてその対応に務めている。それと時を同じくするように、米国FDAは、従来の米国における抗菌薬の臨床評価法では、医学の進歩と疾患の多様性に必ずしも対応しないとして、米国感染症学会に依託して、感染症各分野にわたっての実に膨大な抗菌薬の臨床評価法に関するガイドラインを作成した。また、それに呼応して、ヨーロッパの臨床微生物・感染症学会では、Dr. Norrbyが中心となってワーキング・グループを作り、米国案と95%の整合性を持たせたEU案を作成した。

一方、本邦における抗菌薬臨床評価法制定委員会は、現在、“呼吸器感染症”“尿路感染症”“術後感染予防”の3委員会に分かれて年に数回の会合を重ねて論議を進めているが、その進行は必ずしもスムーズに行われているというわけではない。その理由の多くは、日本における医療制度と、長寿化社会を迎えての抗菌薬使用の理念が、欧米のそれとは著しく異なってきたことに起因する。各委員会とも国際的なハーモナイゼーションについては異論はないが、欧米諸国のそれと歩調を合わせるにはギャップが大き過ぎることに、多くの戸惑いを覚えているのである。

今回、松本文夫会長は本学術講演会の特別講演の演者としてEUのガイドラインを作成されたDr. Norrbyを招請された。そのこともあって、この機会に米国よりFDAの抗菌薬臨床評価のガイドラインの作成メン

バーのお一人でもあり、現実にその運用にあたっておられるDr. Lumpkinと、製薬企業にあつて実際に臨床データの収集をしておられるShering-Plough社のDr. Darrowをも日本にお招きし、これらの方々のご意見を拝聴すると共に、これらのご3人の方々にも日本における“臨床評価法制定委員会”の三つの委員会の委員長である斉藤 厚先生、河田幸道先生、谷村 弘先生から日本における抗菌薬臨床評価のハーモナイゼーションに関する作業状況と問題点をお話いただき、でき得ることなら抗菌薬臨床評価法のハーモナイゼーションへの道を開きたいと考えた次第である。

この討論には、上述した方々の他に、アドバイザーとして上記3委員会に常にご懇切なるご助言をいただいている、小林宏行先生、副島林造先生、石引久彌先生、松田静治先生、それに本学会のもう一つの特別委員会である“抗菌薬感受性測定委員会”の委員長、守殿貞夫先生にもご参加願つて、場内からご助言していただきたいと考えている。

シンポジウムそのものは本学会の学術講演会の延長上にあるので、総会学術講演会における3委員長の委員会報告から始まり、その後にDr. Norrbyの特別講演、更に暫次の休憩をおいてDr. LumpkinとDr. Darrowの講演をお聞きし、その後に討論をしていただくことになっている。そのため、座長群としては、松本文夫会長、五島瑳智子先生から始まって、各委員会の担当理事である原耕平先生、熊澤浄一先生、由良二郎先生、それに抗菌薬感受性測定委員会の担当理事である上野一恵先生にもお願いしてある。

どうか多数の方々に参加され、上記の発言予定者以外の方々からも御発言預けることを期待している。最後になったが、この企画をするにあたっては日本抗生物質学術協議会・常務理事の八木澤守正氏、ならびに塩野義製薬(株)取締役・吉田正氏から多大のご配慮を戴いた。紙上を借りて御礼申し上げたい。

抗菌薬の臨床評価法に関するシンポジウム を迎えるに当たって

松本文夫

第43回日本化学療法学会総会会長

日本化学療法学会は、適正な抗菌薬臨床評価法の設定の重要性に鑑み、いち早くその検討作業に着手して以来、現在まで多くの先輩諸先生によってよりよいものに改正されてきたが、本邦における抗菌薬の開発が活発化するにょんで、国際協調の必要性が提示されたことも事実である。また、ヘルシンキ宣言以来、GCPにも関連して、この気運は高まった。

このような背景から、本学会理事会は改めて「抗菌薬臨床評価法制定委員会」を設置して、2年間を目途にガイドラインを作成することを決議した。第43回日本化学療法学会総会では、米国・ヨーロッパにおける抗菌薬治験ガイドライン作成の経緯を知ることがを目的に、欧州抗菌薬治験ガイドライン実行委員会会長であるS. R. Norrby教授に特別講演を要請したところご快諾をいただき、本日ここにご講演を拝聴した次第であるが、紺野昌俊本学会理事長とご相談の結果、これを機会に、「抗菌薬の臨床評価法に関する国際ハーモナイゼーションの国際討論」をNorrby S. R.教授はじめ米国のLumpkin M. M.、Dr. Darrow W. R.両先生を交えて開催する運びとなった。

国際協調は各国間で国内事情、文化、医療事情等々異なることからこえるべきハードルは数多く、必ずしも容易ではないが、現状での国際協調の重要性を再確認し、会員の皆様とともに実りある討論会にされることを切望する次第である。

Clinical Evaluation of New Antimicrobial Drugs

S. Ragnar Norrby, M. D., Ph. D.

Visiting Professor

Department of Microbiology

The Chinese University of Hong Kong

Hong Kong

Clinical trials of drugs remain the only way to document safety and efficacy of pharmaceutical treatment. Until recently, little attention had been paid to the science of design, execution and analysis of clinical efficacy and safety trials of drugs. As a matter of fact, they were often looked upon as "second class science". A consequence of that is that many older drugs are poorly documented. Lately there has been an increased awareness within academic medicine and also with pharmaceutical industry and regulatory agencies that there is an urgent need to improve the scientific methods by which we evaluate clinical efficacy and safety of new drugs. In this process special attention has been paid to antimicrobial drugs. In 1990 a unique initiative was taken by the Infectious Diseases Society of America which organization was contracted by the Food and Drug Administration to produce guidelines for design execution and analysis of clinical trials of antibiotics and antiviral, antifungal and antiparasitic drugs. These guidelines were published in *Clinical Infectious Diseases* (Vol.15, supplement 1, 1992) and shortly thereafter the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases published a European version of the same guidelines and also added guidelines for the evaluation of anti-HIV drugs and antibiotics for treatment of catheter-related bacteraemia.

Clinical trials of antimicrobial drugs almost invariably require large patients samples. The most important reason for that is a lack of continuous endpoints; results of antimicrobial treatment are measured in terms of cured versus non-cured or organisms eliminated versus persisted, i.e., the endpoints are dichotomous. To test the null-hypothesis that there is not more than 10% difference in cure rates achieved with a new antimicrobial drug and an established control which is 80% efficacious, about 200 evaluable patients are required per treatment group if the alpha (type I) error is set at 0.05 and the beta (type II) error at 80%. Taking into account that not all patients entered may fulfill evaluability criteria, the number of patients must often be increased considerably. Obviously such large numbers of patients cannot be recruited in a reasonable time by a single centre. Most efficacy trials today are multicentre ones. This means that a large number of investigators will be involved and that the academic merits for the individual investigator will be limited.

In the design of a trial of an antimicrobial agent it is of vital importance to ensure that the patient sample is representative for a defined population from which it is drawn. To a considerable extent this depends on the criteria for inclusion and exclusion of patients. Maximum representativity is achieved if the inclusion criteria are as generous and the exclusion criteria as few as possible. Optimally the patients who are eligible for the trial but not entered should be accounted for in a way enabling comparison between patients entered and patients not entered (reject log).

Investigators in clinical trials often have opinions about the efficacy and/or safety of the drug to be tested and believes that one drug is better or worse than the control treatment. This introduces an obvious risk of bias. The best way to eliminate it is to use a double-blind design. Sometimes that is not possible; the test drug may have characteristic side effects or it may be difficult to guarantee around-the-clock availability of hospital pharmacists for trials of injectable drugs. In such cases an open-label

design must be chosen. Randomization should then preferably be central, *i.e.*, when the patient has been found eligible and has provided informed consent a third party is contacted, the patient is identified and subsequently randomized. Computer based systems for central randomization by telephone have been developed.

The risk of investigators' bias again becomes apparent when the efficacy and safety of an anti-microbial agent shall be assessed in open-label trials. There is an obvious risk that the investigator subconsciously favours one treatment over the other. Moreover, it is often difficult to create endpoints which are fully objective. It is recommended that assessments of efficacy and safety are made by an evaluator who is blinded as to the treatment given.

In the analysis of data in a clinical trial it is essential that all patients entered are accounted for. The recommended way to do so is to use an intention-to-treat analysis. This means that all patients randomized are analysed for efficacy in the group they were randomized to irrespective of whether the correct treatment was given or even if any treatment at all was administered. The analysis can then be supplemented by analysis requiring more or less strict protocol criteria to be fulfilled. As long as such analysis do not differ markedly from the intention-to-treat one they may be accepted as the final ones.

The key person to ensure optimal quality of clinical trials is the investigator. Good medical and scientific education alone do not make a physician a good investigator. That requires additional education in biostatistics as well as design, execution and analysis of clinical trials. Only when we make sure that the investigators are well educated can we claim a higher academic status of clinical trials of drugs.

View and Current Status of the U. S. Guidelines: from the View of the FDA

Murray M. Lumpkin, M. D., M. Sc.

Deputy Canter Director
Center for Drug Evaluation and Research
U. S. Food and Drug Administration
Washington, DC USA

Clinical trials of antimicrobial drugs are somewhat unique in several ways. (1) Usually an antimicrobial drug is investigated simultaneously for several indications rather than just one indication. This is because of the need to have an array of approved indications at market launch to have a viable product in the very competitive antimicrobial market. (2) For ethical reasons, clinical trials of most antimicrobial drugs are active-controlled trials rather than placebo-controlled trials. And (3), with *in vitro* testing available for many micro-organisms and with the ability to measure antimicrobial concentrations in many body compartments and fluids, one has a potential surrogate for clinical efficacy prediction and for initial dose selection for clinical trials.

Because of these differences in clinical trial programs for antimicrobials, several special regulatory and scientific questions must be addressed during the conduct of and review of most antimicrobial drug development programs:

(1) Are there now standard scientific approaches that should be followed in clinical trial designs for testing the efficacy of products in the treatment of specific infections in order: (a) to assure consistency in trial methodology between products and (b) to assure that the appropriate questions are posed in the trials and that the trials are designed properly to answer those questions?

(2) How much data (*e.g.*, how many trials, what level of corroboration, what depth of data) are necessary to establish efficacy and safety of a product in one indication, when the product is being developed simultaneously for other indications at other body sites?

(3) In an active-controlled trial designed to establish equivalence with as approved product, how does one define clinically and statistically relevant "equivalence" between the primary efficacy and safety outcomes of the two treatment arms of the study?

(4) To what degree have *in vitro* data and pharmacokinetic data been validated as surrogates for clinical efficacy?

Prior to 1990, the FDA had not addressed these basic questions in any systematic, public manner. Clinical trials programs and regulatory reviews of marketing applications for antimicrobials reflected this lack of consensus. In an unprecedented effect, the FDA contracted with the Infectious Diseases Society of America (IDSA) to garner the help of the infectious diseases professional community in North America to provide help in trying to answer some of these questions. This effort, organized into 13 working groups, brought together some of the leading infectious diseases experts in North America (academic, industry, and government) to examine these questions for various categories of infectious diseases. After the FDA Anti-Infective Drugs Advisory Committee review of the recommendations of these working groups in 1991 and 1992, the scientific elements of the guidances were published by the IDSA and FDA in "Clinical Infectious Diseases" vol.15, Supplement 1, November, 1992. In October, 1992, the FDA Division of Anti-Infective Drug Products issued a companion document. "The Anti-infective Division Points to Consider Document." This document addresses some of the specific regulatory issues not covered in the other document. These two documents have formed the basis for FDA's interactions with manufacturers on these issues since that time.

In addition, the third component of this effort is the formulation of agreed evaluability criteria for patients enrolled in clinical trials for various infectious diseases. Drafting of first versions of such proposals are underway at FDA at this time. If such consensus criteria could ultimately be developed, we believe it would not only expedite development of and review of antimicrobials for routine infections and but also enhance consistency in the data base definitions and analyses selected by investigators, manufacturers, and reviewers.

My presentation at the General Assembly will address the history of anti-infective guideline development in the 1990's in the USA; the successes and remaining contentious issues from this process; and our future plans for completing step three of the process (the evaluability criteria).

View and Current Status of the U. S. Guidelines: from the View of Sponsors

William R. Darrow, M. D., Ph. D.

Senior Medical Adviser

Schering-Plough Research Institute

Kenilworth, New Jersey. U. S. A.

The FDA/Infectious Diseases Society of America Anti-infective Guidelines are the result of a unique and unprecedented development process, wherein FDA contracted with the IDSA to prepare a comprehensive series of Guidelines, IDSA established committees for each individual Guideline, and the result was then combined and reviewed by the Agency and its Anti-infective Drugs Advisory Committee. Industry representation was added to the committees during the drafting process, and industry input was also obtained by the Advisory Committee. In October, 1992, FDA issued a companion document, the "Points to Consider," which is used by sponsors in conjunction with the IDSA guidelines. Together, these form the regulatory guidance which sponsors of anti-infective drugs now follow in the U.S. The following remarks therefore represent sponsors' views and experience with both documents, taken together, and are based on interviews with several sponsors of oral broad-spectrum antibiotics developed (at least in part) under the IDSA Guidelines/FDA Points to Consider.

The Guidelines+Points provide a massive compendium of disease-specific and treatment-specific guidances. They provide a highly-detailed and useful "roadmap" for sponsors, and promote consistency of approval requirements across drugs. Also, they provide updated endpoint definitions (e.g., addressing relapses and recurrences of infection and the use of clinical-only endpoints in empirical treatment settings) which bring anti-infectives' clinical development programs and U.S. regulatory approval requirements into accord with current treatment practices.

At the same time there is a general perception among sponsors, supported by the data, that the Guidelines +Points have had a major impact on the size of clinical development programs and their length, and on the size of the resulting NDA databases requiring review. "Pre-guidelines" antimicrobial NDA's averaged 1,885 patients (mean of 15 drugs, 1978-1983. Source:U.S. Office of Technology Assessment, 1993) compared with a mean of 3,461 patients in 12, 1986-1990 antimicrobial NDA's. Further, the clinical databases for three post-1990 oral cephalosporins surveyed included 4,900, 5,000 and 13,000 patients, respectively. Key contributing factors include the Guidelines+Points' more definitive delineation of "infections" as FDA-accepted Indications for product labelling—the Points to Consider document defines 24 different Indications, and, for example, divides the former "Lower Respiratory Tract Infection" indication into 4 different Indications. Other factors are the requirement for more rigorous statistical analyses, which has expanded the required sample sizes vs. positive control drug (usually needed for ethical reasons), and the tightening of case-evaluability criteria, which has necessitated an increase in patient enrollment requirements. All these changes are scientifically justified and defensible, but they have unavoidably impacted the size of NDA clinical programs.

Factors other than the Guidelines+Points also contribute to the increase in NDA sample sizes, it is important to remember. These include: 1) expanded pharmacokinetic, pharmacodynamic and drug interaction study requirements, 2) sponsors' need to have multiple Indications at NDA approval for product acceptance by hospital and managed-care providers' formularies, 3) global programs with different preferred comparison products in different countries, 4) the need for local trials in multiple countries to obtain product familiarity and acceptance among opinion leaders, 5) country-specific studies for government pricing authorities, 6) the new need for pharmacoeconomic and quality of life data, and, 7) last, but by no means least, the emergence of other applicable guidelines, both U.S. and

tri-regional (*i.e.*, ICH guidelines) which are not unique to anti-infectives but which must be addressed in the clinical development program.

The U.S. IDSA/FDA Guidelines, and the Points to Consider, reflect good science and the current state of the art in anti-infective drug development and "real-world" usage. Further efforts, by regulators and sponsors working together, to reduce the size and duration of the clinical development process without jeopardizing the quality of the requisite safety and effectiveness assurances, would be welcomed by sponsors.

抗菌薬臨床評価制定委員会 呼吸器系委員会報告

斎 藤 厚

琉球大学医学部第一内科教授

はじめに

日本化学療法学会抗菌薬臨床評価制定委員会のなかの「呼吸器系委員会」は抗菌薬の臨床評価法の国際的ハーモナイゼーションを目的に、平成5年6月本学会総会終了時に、紺野理事長の諮問機関として発足した。この2年間に6回の会合がもたれ、まだ討議の途中であるが、本学会が企画するシンポジウム「抗菌薬の臨床評価法に関する国際間の協調」の討議資料としてこれまでの進行状況と種々の問題点を報告する。

わが国において新医薬品の承認申請に先立って行われる臨床試験（治験）に関しては、1982年に制定された「医薬品製造指針」に記載されているいわゆる「桑原案」に続き、1987年に厚生省科学研究費で検討された「紺野案」あるいは「桑原改訂案」と呼ばれる「抗菌薬適応のガイドライン（改訂）」にしたがって行われているのが現状である。

一方、平成元年10月「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）」が公表され、平成3年日欧米3極による国際会議（ICH:international conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use）が開催され、わが国は厚生省、日本製薬工業協会が担当して作業が進められている。

本学会でも平成5年度の総会において欧米のガイドラインとの国際的ハーモナイゼーションに関する討議がもたれ、1992年の米国FDAと米国感染症学会によるガイドライン（総論）とこれを参考として作製されたヨーロッパ臨床微生物学会・感染症学会によるガイドライン（1993）が紹介された。

このような背景のもとに、本委員会では米国におけるガイドラインを最重要参考資料とすることを決定し、「抗微生物薬の臨床評価に関する一般指針」と「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の評価に関する一般指針」について検討を開始した。

1. 「抗微生物薬の臨床評価に関する一般指針：General guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drug products」に関して。

治験の概要（一般的指針）と*In vitro*抗菌力の評価、実験動物における評価（薬物動態、感染モデル、薬動力学、など）などの前臨床試験および臨床試験の各相（1－4相）、多施設協同試験、治験施行上の倫理性、対象疾患、特殊な集団（小児、妊婦、高齢者、など）に対する考え方、治験担当医師の資格、症例の採用、除外（除外と脱落）、有効性や有用性の判定、副作用の因果関係、市販後調査、その他に関して現行のわが国の方法と大きな違いはない。

やや異なっている点は新規抗微生物薬の評価における年齢区分を明確にしていること：未熟児、新生児（0－4週）、幼児（4週－24ヶ月）、小児（1－12歳）、から成人（一般に、12－65歳、このうち12－18歳は青春期）、高齢者（65歳以上）。第3相では複数の比較試験と日常の臨床診療において遭遇する数百から数千の多くの施設での検討を奨めていること。また、致命的な感染症や治療法のないものに対する開発では、第3相を免除して、市販後の第4相で行うことがあること。その他、有効抗菌薬による前治療の期間、効果判定（治癒、不変、判定不能）、細菌学的判定（消失、推定消失、存続、再燃、減少、重複感染、定着、再感染を伴う消失）などであるが、今後の検討では充分統一が図れると思われるのである。

大きく異なっている点は、治験に際しての紹介医や患者に対する謝礼、治験依頼者と治験担当医の関係、予

防効果（内科、外科）をみる治験あるいは国外でのデータ採用の可能性などである。治験依頼者と治験担当医の関係はわが国の化学療法方式がはるかに優れているようである。

以上は一般指針としての総論である。

個々の領域に関する指針は腹腔内・骨盤内感染症、呼吸器感染症、感染性心内膜炎、STD、皮膚軟部組織・骨・関節感染、中枢神経系感染症、好中球減少時の発熱、尿路感染症、消化器感染症、全身性真菌感染症、抗酸菌感染症、術後感染予防、臨床細菌学指針などに分類されている。それぞれに詳細な指針が述べられ、ほとんどが比較試験を要求されている。わが国での現状は、通常呼吸器感染症と尿路感染症においてのみ比較試験が要求されているが、これほど多くの領域においての比較試験は果たして可能であろうか？

また、それぞれの感染症において、起炎菌の頻度、標準的治療法と期待される効果を記載し、使用期間、対象疾患を典型例に絞って、標準的な薬剤との比較試験を求めている。例えば、「慢性気道感染症」は「慢性気管支炎の急性増悪」に限定され、我々が行っている「肺気腫＋感染」や「気管支拡張＋感染」などは含まれない。また、他の感染症では起炎菌も限定される場合がある。

2. 「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の評価に関する一般指針：General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of respiratory tracts infections」に関して。

呼吸器感染症には「A群β溶連菌による咽頭炎と扁桃炎」、「急性中耳炎」、「急性、慢性副鼻腔炎」、「慢性気管支炎の急性増悪」および「感染性肺炎」が含まれる。上記5種について、比較試験が要求されている。現実にはこれらすべてに比較試験が必要であろうか？

その他の菌は除外される。また、急性中耳炎の起炎菌は肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラキセラ・カタラーリスに限定されている。その他の菌によるものは除外される。このように、すでに述べた多くの領域でも正しい評価が得られるように、多くの制限が加えられているのが特徴である。治験の症例は起炎菌が判明する必要があり、判明しても対象として規定していないものは除外される。

一般的には、初診時は当然起炎菌不明であるから、倫理上経験的に起炎菌を想定して治験を開始することとなる。数日後起炎菌不明あるいは対象外の起炎菌と判明しても、可能なら治験を続行している。除外と脱落（プロトコル違反、など）とは厳密な区別が必要となる。このような考え方は、市販後多くの症例に使用されることを考慮しての処置と思われる。

その他、わが国の現状と数多くの相違点がみられるが、かなりの部分で協調できるとと思われる。

おわりに

個々の感染症についてのガイドラインではそれぞれの感染症の背景因子、現状、標準的抗菌療法とその有効率などを詳細に記載してあるが、わが国にはこれほど詳細なデータがなく、彼我の相違を明らかにすることができないことは、すでに述べた多くの比較試験の必要性和相まって、国際的ハーモナイゼーションを目的とした抗菌薬の評価法制定に極めて大きな障害とならないか？

以上述べたことはまだ検討中のことであり、委員会において一定の評価が行われたものではないことをお断りしたい。

日本化学療法学会抗菌薬臨床評価制定委員会呼吸器系委員

担当理事：原 耕平（長崎大第二内科）

委員長：斎藤 厚（琉球大第一内科）

委員：大泉耕太郎（久留米大第一内科） 渡辺 彰（東北大加齢医研内科）

三木 文雄（多根病院内科） 力富 直人（長崎大学熱研内科）

古賀 宏延（長崎大第二内科） 草野 展周（琉球大第一内科）

二木 芳人（川崎医大呼吸器内科）

アドバイザー理事：副島林造（川崎医大呼吸器内科） 小林宏行（杏林大第一内科）

抗菌薬臨床評価法制定委員会 泌尿器系委員会報告

河 田 幸 道

岐阜大学医学部泌尿器科教授

日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会泌尿器系委員会では、平成5年12月の第1回委員会以来、これまでに9回の委員会を開催するとともに、UTI薬効評価委員会との合同委員会も2回開催し、UTI薬効評価基準の国際化を目的とし、FDAガイドライン、ヨーロッパガイドラインとのハーモナイゼーションについて検討してきたが、急性単純性膀胱炎と複雑性尿路感染症に対する臨床評価法の改定案がまとまったので、その概略について報告した。

この改定案作成にあたっては、以下の3項目を基本方針とした。

1. 従来のUTI薬効評価基準により評価された過去の臨床成績との比較検討ができるように、可能な範囲でUTI薬効評価基準の判定法を残すように努める。

2. 一方、FDAガイドライン、ヨーロッパガイドラインはすでに確立し、公表されているため、可能なかぎり両ガイドラインに歩み寄ることとする。

3. 今回の改定案をただちに最終的な基準として固定することには問題があるため、今回の改定案は暫定的なものとし、今後、この改定案にしたがって評価した症例を集積し、数年後に見直しを行った上で最終的な基準を作成することとする。したがって今回の改定案は、見直しのための検討が可能な内容とする。このため、患者選択基準などは幅広く採用し、層別検討が行なえるように心がける。

従来のUTI薬効評価基準との主な変更点は、女性における採尿法を原則としてカテーテル採尿とするが、委員会提示の標準法に従えば中間尿でもよいとしたこと、膿尿の検査法を計算盤を用いた定量法としたこと、投薬終了時の薬効判定のほかに、投薬終了1週間後の治癒判定、4～6週間後の追跡調査を加えたことなどである。

この場合、薬効判定は従来のUTI薬効評価基準に従って判定し、過去の臨床成績との比較検討ができるようにした。また、投薬終了1週間後の時点での治癒判定をFDAガイドライン、ヨーロッパガイドラインとの接点と位置付け、両ガイドラインに準じた形でmicrobiological outcome, clinical outcomeを判定することとした。

このような改定案を作成した経過と基礎資料についても報告した。

泌尿器系委員会:

担当理事 熊澤 淨一

委員長 河田 幸道 斎藤 功

委員 松井 隆 坂 義人

小野 憲昭 八木澤守正

小野寺昭一 渡辺 二郎

川原 元司

抗菌薬臨床評価法制定委員会 術後感染予防委員会報告

谷 村 弘

和歌山県立医科大学第2外科教授

適応となる抗菌薬は、汚染菌の多くが感受性を示し、目的とする手術部位への移行が良好であり、術後という病態下でも副作用が少ないという特性をもっていることが条件となる。その臨床試験を行うにあたって、わが国では、この領域での適応をもつ抗菌薬はないので、まず現時点で標準的な抗菌薬を設定しておく必要がある。その後は、標準薬との比較により、治験薬の有用性を決定するのがよいと考えた。

この委員会は、1994年1月から、

1. 術後感染症における抗菌薬の予防投与に関する臨床評価法の確立、
2. 術後感染予防を目的とした抗菌薬の適性な薬剤の決定と投与法に関する検討、
3. 新薬の術後感染予防に関する評価のガイドラインの設定について、作業を開始した。

まず、わが国における術後感染症の発症阻止を目的として、指定抗菌薬を用いた全国的な prospective study を計画した。対象疾患として、術後感染症の発症頻度が著しく高く、抗菌薬なくしては死亡する危険が極めて高い疾患で、しかも、わが国では手術症例がどこの施設でも行われている疾患として、胃癌で胃全摘術を受けるような症例と、術後大きな dead space ができる腹会陰式直腸切断術、いわゆる Miles の手術を含む直腸切除術をモデルの一例として選ぶのがよいと考えた。事実、7月間で、胃癌・胃全摘術は113例、直腸癌の手術例は98例が集積できることを確認した。

しかし、術後に発生する感染症に対して、術中・術後に投与される抗菌薬の術後感染症の発症阻止効果を評価するためには、いくつかの留意する点がある。

委員会では、術後感染症とは「手術もしくはカテーテルの挿入など術後の必要な処置により直接的または間接的に発生した細菌や真菌による感染症で、術後2週間以内に発生したものをいう」と定義した。これらは患者の病態と手術臓器によって異なり、外因性細菌よりも内因性細菌が重要となってきた。したがって、切開部だけでなく、患者のあらゆる所で起こる感染の発症を阻止するという観点で考えることが非常に大切であることを強調したい。この概念は、外科手術に関係する感染のコントロールの世界的目標となっている。現在では、欧米でも定義を修正し、surgical site infection という用語を用いて、手術時に開かれ操作される切開部以外の臓器・空間の感染も含めることになりつつある。

委員会では、術後感染症の発症阻止を目的とした抗菌薬の役割の終了時点の設定については、

1. どの菌種、どの感染症の発症を阻止するのを目的とするのかを、手術術式別に明確に設定する必要があること、
2. 術前、術中 high risk の患者に対する抗菌薬の投与法と臨床経過の監視法を個別に設定することが重要であることがわかったので、現在あるデータだけでそれを時間経過すなわち時系列として眺めることによって主治医が決心できるようにすれば、最も適正な抗菌薬の使用ができると考え、術後感染症発症の早期診断に関する情報を整理し“いわゆる予防的抗菌薬”の終了時点を適格に決定する「診断システム」を確立することにし、現在、鋭意作成中である。

欧米でも、清潔手術 clean case では予防的抗菌薬は必要でなく投与は好ましくないと指導されてきたが、人工物を使用するような創部のリスクや、高齢者や重症者や immuno-compromised host など手術時感染が増加する患者に対する予防的抗菌薬の必要性は証明されている。例えば、通常は抗菌薬を必要としないへ

ルニア修復術と乳房手術などの清潔手術においても、リスク評価を行い、手術時間が2時間以上であるか、患者が3疾患以上の合併症を有している患者を選択している。したがって、この領域における国際ハーモナイゼーションはかなり可能であると考ええる。

術後感染予防委員会:

担当理事 由良 二郎

委員長 谷村 弘

(外科) 岩井 重富 森本 健

小野 成夫 横山 隆

品川 長夫

(基礎) 猪狩 淳

(統計) 小川 暢也 有田清三郎

アドバイザー理事 石引 久弥 松田 静治

熊澤 淨一

抗菌薬臨床評価の国際ハーモナイゼーション

砂 川 慶 介

国立東京第二病院小児科

第43回日本化学療法学会学術集会の直後に松本文夫会長のご努力によって「抗菌薬臨床評価の国際ハーモナイゼーション」の国際討論会が開催されました。

日本化学療法学会紺野昌俊理事長、井上松久編集担当理事からコメントをというご指示がありましたので以下に感想を述べさせていただきます。

私がこの国際ハーモナイゼーションの作業に携わるようになったのは、1991年5月に厚生省薬務局の依頼でヨーロッパの臨床微生物・感染症学会の作業部会にオブザーバーとして参加したことに始まります。

ヨーロッパの作業部会では、当時アメリカのISDA、FDAが協同で作成の段階にあった「抗菌薬臨床評価のガイドライン」を参考にアメリカとのハーモナイズを考慮した同様の「ガイドライン」を作成中でありました。会議では座長のNorrby教授の司会のもと、アメリカから参加した担当者の説明を聞きながらてきぱきと作業が進行し、座長の手際の良さに感心させられると同時に、内容についてはほとんどの部分は語句の訂正程度であり、アメリカとヨーロッパのハーモナイズは完全であって日本は取り残されるのではと心配になりました。

作業部会に出席していた各国の委員は、日本の厚生省からオブザーバーが参加していることは日本も現在検討しているヨーロッパの「ガイドライン」にハーモナイズさせるのであろうと考えた方々が多かったようで、日本の現状を説明するのに大変苦勞をしました。

日本に帰り作業部会で配布された資料の内容と日本での現行のガイドラインと対比をしてみますと欧米とハーモナイズすることはほど遠いことであるとますます不安を感じました。

1992年11月にアメリカで、1993年5月にヨーロッパで「抗菌薬臨床評価のガイドライン」が公表され、Norrby会長より1993年の国際化学療法学会で「Clinical Trial of Antimicrobial agents: Outlook for Uniform International Standards」のシンポジウムを開催するので「日本の抗菌薬臨床評価の現状」を説明してほしいとの依頼がありました。この件について日本化学療法学会理事会に報告をしたところ、93年6月に日本化学療法学会・日本学術会議主催の「抗菌薬臨床評価の国際化について」のシンポジウムが開催されることになりました。シンポジウムに於いて外国の状況、米・欧のガイドラインの紹介と日本のガイドラインとの相違点、日本での臨床評価の問題点が熱心に討議され、ハーモナイズの重要性が確認され、疾患別ガイドラインについては日本化学療法学会が呼吸器感染症、尿路感染症、外科領域予防投与の委員会を結成して作業を開始することが決定しました。

国際化学療法学会のシンポジウムではハーモナイゼーションについては作業が始まったばかりであり、アメリカ、欧州に比べて遅れているが、今後の日本の作業過程を見守っていただきたいとお願いしてまいりました。

このような経緯の後にこの国際討論会が開催されたわけであります。

Norrby教授の示される統計に関する事項は今後ハーモナイズする上では非常に重要なことだと思います。基礎部門や統計の部分では国際的なハーモナイゼーションが進んでおりますが、統計に耐える質の良いデータの作成が急務であり、選択、除外、診断、臨床効果の判定、細菌学的判定などの基準について統一をはかることが重要と思います。

Lumpkin先生のお話はFDAの立場から抗菌薬の特殊性、有効性、安全性の検証にはどのように臨床評

価をすべきかについてであり、今後日本でガイドラインを作成する上で参考になるご意見だと思います。

Darrow 先生のお話は製薬メーカーの立場からガイドラインのメリット、デメリットについてであり、ガイドラインが発表されて以来必要症例数が増加したことが指摘され、臨床試験が実施しにくくなっている我が国において、今後どのようにすべきか考えていく必要があると思われます。

日本の委員会報告は呼吸器系、泌尿器系、術後感染予防委員会から現在までの経過が報告されますが担当委員各位のご努力で着実に前進しつつあるようです。

ヨーロッパの作業部会に参加した時に感じた私の不安は紺野昌俊理事長をはじめ多くの先生方のご努力で杞憂にすぎないことがわかってまいりました。

今年の秋には ICH の会議も開催されると伺っております。

異なる社会、文化事情での国際協調には問題も多くあると思いますが、必要、最小限の統一基準が定められ、各国のデータが役立つ日がくることが望まれる次第であります。