

特集：国際討論会 抗菌薬臨床評価の国際ハーモナイゼーション
(第43回日本化学療法学会学術集会より)

1. 緒 言 (1)

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し行われてきた。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いることに起因する。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、製薬企業にあっ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って、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Dr. Norrbyの特別講演、更に暫次の休憩においてDr. LumpkinとDr. Darrowの講演をお聞きし、その後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頂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㈱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。

緒 言 (2)

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ことにおよんで、国際協調の必要性が提起された。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 Norrby

S. R. 教授に特別講演を要請したところご快諾をいただき、ここに“Clinical Evaluation of New Antimicrobial Drugs”と題した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Dr. 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。

2. 新抗菌薬評価の理念

S. RAGNAR NORRBY

Lund 大学感染症科

座長 五島瑛智子

はじめに

臨床評価は、抗菌薬だけではなく新薬すべてに関して、それ自体が1つの独立した科学であると理解されるようになった。しかし、臨床治験には好ましくないイメージがある。例えば、企業が行うことであり、企業の影響が強いというイメージであるが、企業がほとんどの薬剤を開発している現状から、それは当然のことである。新薬に関しては規制があるため、日本、ヨーロッパ、アメリカで合理的な評価が行われているが、規制設定以前に市販されている古い薬剤に関しては、合理的な評価による科学的に確実なデータがない。

次に、臨床治験の質が悪いと言われていることである。確かに、以前は質は悪かったが、最近では改善されてきている。抗菌薬の臨床評価に関するアメリカのガイドラインができ、ヨーロッパは多少変更したものを備え、日本のガイドラインもある。

また、臨床治験を行う研究者が素人であるという批判があり、国々の伝統が影響するとも言われている。確かにそのような傾向があり、オープンな場で率直に話し合うべき相違があるので、国ごとの違いを超越するガイドラインを検討する必要がある。

臨床治験を行う理由は、研究者であれば、新しい療法を科学的に評価する意欲であるべきだが、時として、研究費を得るとか、自分の教室の立場を強める目的もありうる。企業にすれば、規制当局を満足させる十分なデー

タを集めることになる。悪いイメージとしては、研究者と企業の緊密な関係という要因もある。その解決策としては、治験の数を少なくして、質の高い国際的なスタディを行うことが考えられ、国際的なガイドラインが必要となる。治験のデザイン、実施、解析につき、企業と研究者とが協力し、また規制当局との連携を保ちながら決める必要がある。また、専門知識上の大きな貢献が、学会からだけではなく、企業からも得られるということも、一般に認められる必要がある。

抗菌薬臨床評価の質を考える

〈対照群と対象症例数〉

アメリカでは、感染症学会 (IDSA) が大きな貢献をしており、アメリカ微生物学会 (ASM) 刊行の「Antimicrobial Agents and Chemotherapy (AA&C)」の第 35 巻と第 36 巻に掲載されている 789 編の原著のうち、43 編が臨床治験に関する報告である。しかし、それらの治験の質をみると、必ずしも優れているとは言えない。Table 1 に示すように、11 件が無作為割付による二重盲検であり、19 件が無作為割付でオープンである。盲検にすることが難しい場合もあり、時としてオープン型式が必要となるが、多少とも気掛かりなのは、43 件のうち12 件がヒストリカル・コントロール、または対照群がないことである。対照群を設定しない治験は、行うべきではなく、ヨーロッパでは厳しいガイドラインを課している。例えば、髄膜炎や心内膜炎においても、必ず対照群を必要としているが、アメリカでは、ヒストリカル・コントロールを受け入れている。

また、これらの治験における対象症例数を考えると、Table 2 に示すように、43 件のうち2 件しか、十分な症例数を確保しているとは言えない。多分に主観的な評価ではあるが、不十分な対象症例数しか扱っていないと思われる。また、対照群の設定であるが、必ずしも適切

[Dr. S. RAGNAR NORRBY 略歴]

1943 年生れ。1964 年スウェーデン、ゲエテボルグ大学医学部卒業。

1965 年より同大学医学部に臨床ウイルス学専攻、引き続き内科、外科等の一般臨床を研修。1970 年に PhD, 1971 年に MD を取得。1975 年までメルンダル病院で小児科と内科を専攻。

1975 年より1980 年、母校の感染症科に勤務。1980 年、ウメア大学の感染症科主任教授就任。1988 年から現在、Lund 大学感染症科主任教授。その間、Lund 大学病院副院長を兼任する。1994 年 11 月より 1995 年の 11 月まで、香港の中文大学医学院の招請を受け客員教授。

この間、1977 年から 1979 年の 14 か月間、米国メルク社の上級医学部長を経験する。

スウェーデン国内およびスカンジナビア地域では、厚生省顧問、国防軍医薬専門委員、スカンジナビア化学療法学会理事および会長を歴任し、現在は、HIV 感染北欧研究グループ会長を務める。ヨーロッパおよび国際的活動は、国際化学療法学会 (ISC) 評議員、理事、副会長を歴任し、現在は ISC 会長。

第 18 回 ICC (1993 年 6 月、ストックホルム) の会長を務める。その他、米国感染症学会 (IDSA) フェロー、英国化学療法学会のメンバーなどとして活躍。

Table 1. Sub-optimal quality ?

Design	
Design	No.
Randomized, double-blind	11
Randomized, single-blind	1
Randomized, open	19
Historical control	7
No control	5

Table 2. Sub-optimal quality?

Sample size and controls	
Criterion	No.
Sample size adequate	2
Sample size inadequate	41
Controls adequate	17
Controls inadequate	16

ではない治験が多いと思われる。これらの治験が開始された時点では、目的とする適応症について承認を受けている薬剤を対照薬とするというルールであり、必ずしも適切な対照群の設定ではなかったが、アメリカの新しいガイドラインでは、文献的に安全かつ有効であることが確認されていれば、適応症として承認されていない薬剤も、対照薬として認められるという弾力的な考えに変わってきている。

対象症例数は非常に重要な問題であり、抗菌薬における治験のエンドポイントに関係する。有効または無効という二者択一の判定、すなわち、起炎菌が除菌されたか存続したかというエンドポイントを採用するならば、結果が連続的であるようなエンドポイントを採用する場合に比べて、症例数を3~4倍増やさなければ十分信頼性の高いデータが得られず、そのような多数の症例は実際にはなかなか得られないというのが実情である。また、解析対象基準の問題もある。例えば、UTIの場合には細菌尿という基準があるが、それに従うと評価対象例はかなり少なくなる。起炎菌の同定が条件であれば、肺炎の場合には75%の症例が解析不能ということになる。

〈多施設共同試験〉

抗菌薬の評価においては、1群につき150例から200例の解析対象例が必要であることになるが、1施設では十分な症例数を確保することができず、必然的に多施設試験を行わざるを得ない。ところが、そのような多施設試験では、調整がとれて統一された治験ばかりが行われているとは言えない。研究者間の会合もなく、依頼者の製薬会社とも会合が行われず、製薬会社が治験のモニタリングをすべて行っているという現状もあり、好ましくない。そのような治験は、本当の意味での多施設試験ではなく、施設ごとの小さな独立したスタディであり、それらがたくさん行われたということに等しいといえることができる。

IDSAとヨーロッパのガイドラインでは、共同研究である以上は、参加するすべての研究施設と製薬会社との共同の下に治験が実施され、データの解析も同様に行われなければならないことを謳っているが、果たしてガイドラインが遵守されているかは疑問である。

〈母集団を反映する治験対象例〉

治験で得られたデータが、母集団を反映しているかは

重要な問題である。上述したAA&Cに発表された43件をみると、対象例が定義されていて、それが母集団を代表していると判断できるのは30件であり、残りの13件では代表性に疑問がある。さらに、そのうちの8件では、対象症例の定義が非常に曖昧であり、対象例数も明確ではない。理想を言えば、得られた治験結果を、その疾患の患者すべてにあてはめることができることが望ましい。例えば、日本で行われたUTIでの治験の結果が、世界のUTIの患者すべてに拡大解釈できるものでなくてはならない。残念なことに、そのような治験結果は少なく、その治験に参加した患者しか代表していないようなデータが多いのが実情である。

演者が実際に参加した治験を実例として示して、いくつか批判を加えたい。まず、主にアメリカで行われた治験であるが、第3世代のセフェム剤であるセフトリアキソンと、従来の標準的な細菌性髄膜炎の治療法であったアンピシリンとクロラムフェニコールの併用療法とを比較した治験について述べる。対象症例は、ほとんどがインフルエンザ菌B型の髄膜炎の小児であり、その成績はTable 3に示すように、死亡率のデータを見ると、対照群では198例中1例、0.5%の死亡率であり、CTX群では214例中2例0.9%の死亡率となっている。ここで問題となることは、インフルエンザ菌による髄膜炎では、死亡率は5%程度が予測され、この治験成績のような99%以上の生存率を望むのは無理であるので、これは多少疑わしいデータであることになる。予想以上に死亡率が低い理由については、まったく説明されていない。この場合の、最も妥当な説明としては、髄膜炎のように非常に重篤な患者の場合、患児の親からinformed consentを得るのに時間が掛かるため、死亡の可能性の高い重篤な患者は除外されたことが考えられる。それゆえ、死亡の可能性の高い患者を除外した、バイアスがかかった患者選択になり、インフルエンザ菌による髄膜炎の集団について、すべてを代表するようなデータとは言えないことになる。

一般的な注射用セフェム剤の検討において、第3相治験の除外条件をみると、妊娠の可能性のある女性、5日以内に死亡の可能性のある患者、糸球体濾過率50 ml/min以下の症例、ショックの可能性のある患者、肝機能検査値が正常値上限の3倍以上の症例、利尿剤を併用する症例は除外することとされている。それらの条件を合わせると、セフェム系注射剤を使いたい患者のうち、少なくとも95%に相当する部分が除外されてしまうこ

Table 3. Representativity
Mortality in meningitis in U. S. A.

Treatment	Mortality (%)
Ampicillin/chloramphenicol	1/198 (0.5%)
Ceftriaxone	2/214 (0.9%)

Expected mortality: 5%

ととなり、臨床的なセフェム系注射剤を使うような患者を代表することにはならない。

そこで、母集団を反映するという問題の解決であるが、まず、適格患者でありながら組み入れなかった症例、すなわち除外例のリストを作成することが考えられる。それらの患者と、無作為割付された患者とを社会的な状況や性別、年齢、病態など、シンプルな基準で比較した場合に、両者のプロフィールが類似していれば、採用された患者は集団を代表する対象症例であると考えることができる。

〈除外・脱落例と全例解析〉

次に、すべてのデータを検討するという、全例解析について考察する。1982年に *J. Antimicrob. Chemother.* に発表された、菌血症を伴う肺炎を対象疾患とした、メズロシリンとシソマイシンの併用とチカルシリンとシソマイシンの併用に関する比較試験は、現在では受け入れることができない、質の良くない報告であると言わざるをえない。すなわち、43症例を無作為割付し、全例が血液培養陽性の肺炎と判定され、全例が完全に評価できたという報告である。しかし、このような疾患で、43例を評価するには、少なくとも150例が必要であり、100例以上の症例は何処に行ってしまったかということが疑問である。なぜ除外されたのかという情報も記述されていない。このような、偏ったデータの取り扱いが行われれば、その試験の評価が不可能ということになる。

臨床治験において、まず集団を定義する必要がある。年齢、性別、人種、社会的な特徴などの簡単な事ではあるが、どういう患者層において治験が行われたかを知る必要がある。次に、Intent-to-treat analysis (ITT) と呼ばれる全例解析を行う必要がある。IDSA と FDA が、抗菌薬の臨床治験のガイドラインに ITT を含めたことは、正しかったと思われる。数年前には、ITT という考えは採用されていなかったが、この考え方を導入したことで、抗菌薬の評価の質が大幅に高まることと思われる。

それぞれのプロトコルが、患者選択基準はできるだけ広いものとしており、除外基準は少ないものであって、バイアスがないものであることを検討する必要がある。

〈治験を担当する研究者とバイアス〉

多少デリケートなことではあるが、研究者の姿勢に問題があり、研究者に対して方法論に関する教育が不足しているために、バイアスが生じ、違反者が現れることが問題である。研究者は“幸せな素人”であることが多い。数年前に、ヨーロッパの感染症の専門家の集まりで、全員が何件かの治験成績を発表していたにも拘わらず、その中の1人しか“タイプ2エラー”について正確に定義することができなかった。これは“素人”ということの

1例であろう。

なぜ臨床治験を行うかを問うならば、A剤がB剤より優れていることを示すか、逆に劣っていることを実証することが目的であり、両剤の同等性を証明することが目的であることは非常に稀である。同等であるならば、それを証明する必要はないからである。A・Bに優劣をつけようとする、研究者によるバイアスが生じることになり、それを避けなければならないのである。当然のことながら、両剤の安全性と有効性が評価されなければならない。

バイアスの掛かった実例の1つを Table 4 に示す。新しいセフェム剤のセフピロムについてドイツ、フランス、アメリカで広範に行われた治験であるが、何度も会合が持たれ、主に ICU の重篤な患者における院内感染肺炎を対象とした。その成績をみると、セフピロム群では 201 例中 30 例が死亡し、その死亡率は 15% であった。対照のセフトアジジム群では、105 例中 2 例の死亡であり、死亡率は 2% であって、両群には統計学的に有意な差が認められた。このセフピロム投与群の死亡率が高いことには、何か問題があるということで、ITT が行われた。特に、無作為割付を詳しく解析したところ、本来はセフトアジジムが投与されるべき患者に、セフピロムが投与されていた症例が多く見いだされ、その逆の場合も認められた。研究者のバイアスが入ったわけであり、セフピロムを過信したあまり、重症例にセフピロムを投与し、あまり重症ではない患者にセフトアジジムを投与する違反が行われたのである。それらを修正すると、死亡率はセフピロム群が 11%、セフトアジジム群は 9% となり、有意差は認められなかった。実証は難しいが、より優れた新薬と言われる治験薬を使いたいという願望のため、患者の割り付け規則に違反したわけであり、過信によるバイアスである。さらに、この治験では 3 例中 2 例がセフピロムに、1 例がセフトアジジムに割り付けられ、2 対 1 の無作為割付が行われたことも問題である。治験の初期に患者が死亡した場合は、その時点で新たな症例のエントリーは中止すべきであるが、死亡率の高い重篤な患者を対象とする治験では、症例数が多い群において、その可

Table 4. The investigator Mortality in 2 trials of cefpirome

Per protocol analysis:		
Deaths in cefpirome group:	30/201	(15%)
Deaths in ceftazidime group:	2/105	(2%)
χ^2 : 12.48; $p > 0.0005$		
95% CI for difference 7.4%, 18.6%		
Intent-to-treat analysis:		
Deaths in cefpirome group:	23/204	(11%)
Deaths in ceftazidime group:	9/102	(9%)
χ^2 : 0.43; $p > 0.5$		
95% CI for difference -4.6%, 9.4%		

能性が高くなるので、これも1つのバイアスである。

バイアスが掛かった治験の、別の例を示す。好中球減少患者の発熱に対する、イミベネムとアミカシン+ピペラシリンの2つの比較試験であり、1つは演者自身がスウェーデン、ベルギー、カナダで行ったオープン無作為割付試験である。諸般の事情で二重盲検を組むことはできなかったが、もう1つの治験は、アメリカの Dr. WADE らが同じプロトコルに従い、二重盲検で行っている。演者らの治験では、イミベネム群において嘔吐感が11%であり、対照群の1%に比して有意差が認められたが、後者の治験では15%に対して8%の成績で、両群間に有意差は認められなかった。その相違を検討したところ、演者らの治験では、治験薬群の患者に嘔吐感の有無を聞いているのに、対照薬には嘔吐感という副作用が注意書にないので、聞いていないことが確かめられた。これは、典型的なバイアスによる誤りである。それ故に二重盲検が必要であり、演者らの治験ではオープン試験であったために、バイアスが掛かったことになる。

このような研究者によるバイアスという問題に対して、どのような解決策があるかを考えなければならない。まず研究者の教育が必要であり、研究者としての何らかの認可制が必要だと思われる。また、治験においては、第2相から4相までの全てに必ず対照群が必要であり、センターにおける無作為割付が必要である。必ずしも二重盲検でなくてもよいが、封筒法、電話またはコンピューターにより、患者が識別される前に無作為割付を行うことにより、違反を最小限度に止める必要がある。プロトコル違反が生じる原因は、企業側ではなく、必ず研究者側にある。無意識のうちに違反を犯しているわけであるが、意識して違反を犯す研究者には、臨床治験への参加を止めてもらわねばならない。

副作用と有害事象

最後に地理的な問題について述べる。日米欧のハーモナイゼーションを考えると、2つの問題がある。まず、観察された有害事象と薬剤の副作用の問題であり、Table 5 にセフトリアキソンの例を挙げたが、ヨーロッパの14,000 症例のデータとアメリカで NDA として提

Table 5. Geography
Safety of ceftriaxone

Reaction	Source (No. of patients)	
	Published (13,891)	NDA (2,640)
Skin reaction	0.8 %	1.6 % (0.9 %)*
Gastrointestinal	2.0 %	3.5 % (0.7 %)
Phlebitis	0.3 %	1.0 % (0.0 %)
Pyrexia	0.2 %	0.8 % (0.3 %)
Eosinophilia	0.7 %	6.0 %
Leukopenia	0.2 %	2.1 %
Neutropenia	0.1 %	0.9 %

*Reaction leading to discontinuation

出されたデータの相違である。皮膚症状の発現頻度が、ヨーロッパの0.8%という値に対して、アメリカでは1.6%となっており、0.9%の患者では皮膚症状のために投与中止されている。他の薬剤における試験においても、皮膚症状や消化器系の有害事象は、ヨーロッパよりもアメリカの方が多くことが問題である。第2に、臨床検査値異常の問題がある。驚くべきことに、客観的であるはずの臨床検査値においても、好酸球増多がヨーロッパの0.7%に対して、アメリカでは6%であり、白血球減少も好中球減少も、アメリカの患者の方が多くことになる。これは、決してアメリカの患者が有害事象を呈しやすいのではなく、欧米の安全性の評価にかなりの違いがあることに起因する。南欧及び日本の有害事象と薬剤の副作用に関する考え方は、薬剤との因果関係が確信されるものしか報告せず、それ以外は除外するものである。演者は、アメリカの考え方が必要であり、全ての有害事象を記述することにより、未知の予期しない副作用が把握できると考えている。

また、登録方法も重要な要素であり、Table 6 に演者らの行ったノルフロキサシンの治験を例示する。尿路感染症を対象として、NFLX を1日2回、200 mg もしくは400 mg の投与とST合剤との3群比較試験成績である。それらの投与中止例をみると、1.5%、3%、5%となっているが、患者に対して何らかの有害事象を感じたかという質問を行った場合に、設問を設けない場合には、それぞれ29%、38%、49%が有害事象を感じたと答え、設問を設けた場合には25%、25%、34%という結果であった。当然のことながら、ST合剤で49%もの副作用が生じるわけではないが、NFLXの低用量と高用量の間における、投与中止例の頻度を裏付けるような、有害事象の感じ方に差があったと考えてもよいであろう。投与中止例でNFLX低用量と3倍の差があったST合剤では、それなりの有害事象が感じられていたはずである。

そこで、有害事象を必ず報告するという国際的ガイドラインが必要になるとと思われる。薬剤との因果関係が明らかでない副作用だけではなく、全ての有害事象を報告することが重要である。

おわりに

結論であるが、臨床治験に関する批判の一部は正しい

Table 6. Norfloxacin 200 mg vs. 400 mg vs. Co-trimoxazole in UTI patients

Mode of registration	Treatment		
	Norfloxacin 200 mg (328)	Norfloxacin 400 mg (330)	Co-trimoxazole (216)
Discontinued	1.5 %	3.0 %	5.1 %
Open-ended question	29 %	38 %	49 %
Questionnaire	25 %	25 %	34 %

Urinary tract infection study group

と言わざるをえない。今後は積極的に改善していくべきであり、それには国際的ガイドラインが役立つと思われる。また、専門雑誌、企業、規制当局が、最低限度の基準を作成する必要がある。質の高い治験を行わなくてはならず、それは科学的でなくてはならないし、国際的なハーモナイゼーションを促進しなくてはならない。

最後に、この後の討論を望むことは、投与量の問題である。日米欧の相違としては、日本の用量が欧米より少ない傾向にあり、今後、新しい薬力学及び薬物動態学を駆使して、客観的に投与量を設定するルール作りが必要であると思われる。

3. 1) 米国ガイドラインの現状と展望 — FDA の視点から —

MURRAY M. LUMPKIN

U.S. Food & Drug Administration

座長 紺野昌俊

はじめに

抗菌薬臨床評価に関して、直面している問題と FDA の課題などについて論じたいが、まず、抗菌薬に関して過去に何が起きたか、何を達成したかを解説し、今後はどうのような問題点を扱って行かなければならないかという、今世紀から来世紀に向けての将来的課題について述べる。

抗菌薬臨床評価の特殊性

抗菌薬について臨床治験を行う際には、抗菌薬特有の問題に直面する。それらの特有の問題を考えた上で、臨床評価ガイドラインを作成しなければならない。

第1に、抗菌薬はほとんどの場合、複数の適応症に関して同時に評価が行われることが挙げられる。特定の菌や耐性菌のみを対象とする特殊な抗生物質もあるが、一般的な薬剤評価では、市場における競合力のある薬剤が望まれるので、製薬企業は複数の適応症を取得することを意図するが多い。

次に、抗菌薬は他の薬剤と違い、実薬との比較試験が多く、プラセボとの比較ではないことが挙げられる。患者に感染症があることを知りながら、プラセボを用いることは倫理的に問題である。

さらに、重要なこととして、抗菌薬がヒトに作用するだけでなく、菌に作用するという特殊な状況がある。それゆえ、*in vitro* の各種データを得ることができ、それらのデータは、臨床効果の代理マーカーとして用いられる。例えば、用量設定に利用することができ、患者での体内薬物動態の実証なしに、臨床治験の最初の用量を推定できるわけである。他の薬剤と違って、用量反応を確かめずに、最も有効な用量を決めるわけであり、感染のある患者において、如何なる量が有効かということを知ることが重要である。

米国におけるガイドライン作成の理念

抗菌薬の評価には、そのような特殊な事情があるために、標準的なガイドラインを作成するには、学問的にも規制の面でも、それらの特殊性を考慮する必要があった。過去、20年、30年、40年という、抗菌薬評価の経験がありながら、ようやく、一般的な感染症に対する標準

的な治験デザイン作成の作業が行われることとなった。従来は各々の製薬企業や研究者が、独自のプロトコールを作成してきたが、新ガイドラインの設定によって、特定のプロトコールに従って、各々の治療効果を簡単に比較できるようになることが期待された。

ある抗菌薬について、製薬企業が同時に複数の適応症の承認を得るような開発を行う場合に、実際には、各適応症に関して、どの程度の量のデータが必要であるかという問題が提起された。あるデータがあれば、そのデータを応用して拡大解釈をすることができるのか。例えば、ある適応症に対する効果を、他の適応症にも当てはめて考えることができるのかという問題である。

第3の問題は、同等性の定義ということであった。われわれの経験では、いままでに開発された一般的な感染症に対するほとんどの抗菌薬では、一定期間に多数の患者を集めて、他剤との比較で統計学的有意差を実証することは困難であった。その結果、ほとんどの企業は、既承認の薬剤との同等性を実証する方法を用いてきた。すると、臨床的また統計学的に、同等性をどのように評価するのかという問題が提起された。

また、重要なことであるが、*in vitro* のデータを使う場合に、その *in vitro* のデータは、臨床効果の代理マーカーとして、本当に適切であるかを検証しなければならないことが挙げられた。

米国 FDA の規制においては、1977年に作成されたガイドラインがあり、その内容は非常に古いものであると思われていたが、1990年までは改定の動きはなかった。それゆえ、全く第一歩からやり直さなければならず、臨床的、科学的に90年代に適応するガイドラインを、感染症の専門家と協力して作成する作業が開始された。

IDSA と FDA のガイドライン作成共同作業

そこで、FDA が資金を提供し、米国感染症学会 (IDSA) と協力の上でプロジェクトを設置して、ガイドラインを作成することとした。

その主要な目的は、病態について明確な定義を定めることと、臨床学的、微生物学的なエンドポイントをどのように定めるべきかを検討することであった。これらは、患者選択の基準と、有効性の評価方法を定める際に必要なことである。また、臨床治験のガイドラインを作成す

るためには、新しい診断法と患者の管理法を採用することも必要であった。最も近代的な方法により、患者集団を定義した上で、その評価を行わなくてはならないという考えに基づいている。

目的の1つとして、患者の層別化に関する合意という課題があったが、これは今後の国際的な検討が必要な事項として残されている。また、その他の目的として、米国の研究者、製薬企業及びFDAの間における、関係の改善も考えられた。

このプロジェクトは2年続けられ、一般的ガイドライン、微生物学的ガイドライン、統計学的ガイドラインに加えて、12の疾患別のガイドラインが作成された。このプログラムの非常にユニークな点は、当初からの契約に基づいて、プロジェクト責任者のDr. THOMAS BEAMが、作業初期の6か月間FDAに滞在して、規制当局が重要視している事柄を実際に知り、それらの問題と科学的な問題との間の調整を図ったことである。

13の作業グループが設置され、米国の全地域から感染症専門家と製薬企業の担当者が集められたが、それぞれのグループは3人～6人で構成され、どのグループにも必ず1人づつはIDSA及び製薬業界の代表が加わるように配慮された。このうち、予防投与に関するガイドラインのグループには、外科感染症学会の代表が加わった。作業の途中で、何回かFDA及び製薬業界のコメントを得るプロセスを経て、最終的には200人以上の査読がなされた後に、ドラフトが作成された。

FDAでは、このドラフトを公開の審議会に2回付議したが、1991年に公示した後、1年間に寄せられた様々なコメントを検討し、1992年に最終的なドラフトを公開の諮問委員会に提出して承認された。その全ての内容は、1992年11月発行のClinical Infectious Diseases 15巻, Suppl. 1に、Guidelines for the Evaluation of Anti-infective Drug Productsのタイトルで公表されている。

規制面からみたガイドラインの問題点

FDAでは、IDSAと協力してガイドライン作成プログラムを進めてきたが、いくつか問題点が指摘された。治験デザインの科学的な側面というよりは、むしろ規制の面に関して明確性に欠ける面があり、例えば同等性の定義も問題の1つと考えられた。

また、適応症をどのように表現すれば良いかという問題もあった。例えば、下気道感染、気管支炎及び肺炎、慢性気管支炎の急性増悪、急性気管支炎に続発した細菌感染、院内肺炎、市中肺炎という、適応症の表現の問題である。申請がなされた治験において、真に検討されたのは如何なる疾患であり、その結果として、どのような適応症を承認するのかということである。

さらに、必要とされるデータの量、換言すれば、その

薬剤の安全性と有効性を実証するのに、どれだけデータが必要であるかという問題がある。ガイドラインに従えば、1つの試験で十分なのか、2つの試験が必要であるのかという問題もある。"独立した協力(independently collaborated)"という用語も、それが常に2つの試験を意味するのか、独立した協力があるならば、大きな1つの試験でも認められるのかという問題を含んでいる。

Points to Considerの意義

さらに、米国独自の問題もあった。治験のデザインは承認内容に影響し、さらに宣伝内容に影響するので、IDSAガイドラインに関して、FDAにその点の問い合わせが寄せられた。

そのような状況から、FDAでは、このガイドラインの付随文書として、Points to Consider(考慮事項)という文書を作成し、それらを一対として研究者及び製薬企業に公表した。この「考慮事項」は、臨床治験の進め方、治験終了段階でのデータの解釈などの問題を扱っており、55ページの文書である。そこでは、24の特定の適応症に関して、具体的に、どの程度のデータがなければ、米国では承認を得ることができないかを示している。

医薬品の開発とFDAにおける審査の両面からみて、まだ両者の間で十分検討されていない点があり、ガイドラインに従った科学的なデザインによる治験成績を、規制側がどのように審査するかを公表する必要がある。例えば、解析対象症例の定義である。症例数についてはよく論じられるが、治験成績を解析する段階で、何例が解析対象の基準を満たすかが問題である。得られたデータのうち、どれ程が、薬剤の有効性と安全性を判断する解析対象になり得るかである。プロトコールの中には、大体の要件は記述されているが、データを実際に解析する段階になると、製薬企業の見ると、研究者の見目が違うことが多い。また、FDAにおける個々の患者データの検討では、解析対象となる患者の判断が異なることが多い。見方によって、様々な意見があるということは、非常に多数の症例を集めなければならないことになる。それゆえ、有効性の判断に必要な解析対象例数について、現在、FDAで検討を行っており、1年か1年半の間に何らかの発表を行う予定である。

ガイドラインの国際的ハーモナイゼーション

このような討論会で、国際的なハーモナイゼーションについて討論をすることは、非常に意味深いことである。医薬品、特に抗菌薬の開発というのは世界的なプロジェクトであり、米国だけで販売する製品の開発というのは非常に稀なことで、明らかに全世界の市場を目指した製品の開発が行われている。それゆえ、ヨーロッパ、アジア、北米、どこでも使えるデータを得なければならない

Table 1. Urinary tract infections
FDA/IDSA

	Uncomplicated UTI	Complicated UTI/Acute pyelonephritis
Enrollment a/s	< 10 days	as defined
Enrollment pyuria	Yes	Yes
Enrollment MSU culture	> 1,000 cfu/ml	> 100,000 cfu/ml
5 - 9 days post-Rx completion (failure)	> 1,000 cfu/ml	> 10,000
4 - 6 weeks post-Rx completion (failure)	> 1,000 cfu/ml	> 10,000
Expected		
5 - 9 days post-Rx completion (microbiologically cure)	> 85 % (75 % short treatment)	> 80 %
4 - 6 weeks post-Rx completion (microbiologically cure)	> 80 %	> 60 %

MSU; midstream urine, post-Rx; post-treatment.

し、ほとんどの国でデータの互換性がなくてはならない。

抗菌薬における非常にユニークな状況として、病原菌に関する世界的なハーモナイゼーションが得られていないことがある。耐性パターンなどは、ハーモナイズされていれば、各国のデータ交換が行いやすいと思われるが、ほとんど全ての感染症に関して、そのような動向は認められない。

既に、米国のガイドラインと概ねハーモナイズした、ヨーロッパのガイドラインが作成されたことに非常に満足しており、今後は北米とヨーロッパ間だけではなく、日本とのハーモナイゼーションを図って行きたいと思っている。広く知られているところであるが、ICH という米国・ヨーロッパ・日本の規制を調整する会議が催されており、これも多くの道筋のうちの1つとして、これからの国際的ハーモナイゼーションに向けて、非常に貢献すると考えている。

われわれが米国で学んだ一番重要な教訓は、ガイドラインに関しては、感染症学会員、製薬企業の担当者そしてFDAの職員には、非常に優秀な人たちがおり、その人たちの力を結集することにより、今後も、必ず役に立つガイドラインを作成することができるということである。そして、そのようにして作成されたガイドラインに従えば、今後の米国における抗菌薬の開発を改善していくことができるということである。

将来に向けての論議

この後の討論会で論議されたい問題であるが、例えばUTIにおける細菌尿について、米国で盛んに論議が行われている。

Table 1にFDA/IDSAガイドラインの要点を示しているが、中間尿の培養での菌数は、 10^3 cfu/mlという基準を用いるか 10^5 以上にすべきかの論議である。これは、 10^3 の症例を急性膀胱炎と診断するかという問題ではなく、薬剤の有効性を評価する上では、 10^5 とすべきではないかという論議である。すなわち、 10^5 の菌数の症例に有効であれば、 10^3 の症例には必ず有効であると確信

Table 2. Drug development time

	Selected anti-infectives		
	IND submitted	NDA submitted	NDA approved
Cefprozil	9/85	3/90	12/91
Clarithromycin	8/85	12/89	10/91
Famciclovir	6/90	6/93	6/94
Zidovudine	6/85	12/86	3/87
Azithromycin	10/88	11/90	11/91

できるが、その逆に 10^3 の症例で有効であっても、 10^5 の症例への有効性を確認できるのかという論議である。逆に、 10^5 の症例を多数集めることができるかという論議もある。

来日する前に質問を受けていたことであるが、ガイドラインに従うならば、臨床治験には非常に膨大な数の患者が必要になるという点である。そこで、米国で最近承認された薬剤について、時間的な経緯をTable 2に示して説明する。新薬治験許可申請(IND)が提出されてヒトにおける治験が始まり、新薬承認申請(NDA)の段階まで、3年から3年半程掛っている。通常の抗菌薬では、申請される適応症は概ね4疾患から6疾患程度である。そして、FDAの審査を経て承認までは、平均18ヵ月掛っている。当然のことながら、これは十分なデータが提出されている場合である。

同様に、予め質問を受けていた、菌が同定されていない場合の適応症と、予防投与の問題について述べる。新しいガイドラインができる以前は、紺野教授の指摘にもあったように、米国においては長年にわたって、ほとんどの感染症では、診断を微生物学的に行ってきた。

ガイドライン作成に際して、感染症の専門医から、このような規制は感染症の実状を反映していないとの声が多く寄せられた。確かに、感染症において実際に菌が培養され治療が行われているのは稀であり、例えば中耳炎や気管支炎では、起炎菌が判明しない段階で、エンピリック治療が行われている。好中球減少患者の発熱も同様である。そこで、FDA/IDSAガイドラインの中に記述されているように、例えば好中球減少と発熱がある場合の抗菌薬の有効性の評価においては、経験主義も許容す

るような大きな変化が起きているわけである。今後も、そのような考え方を、このプログラムの中で採用して行くよう考えている。

おわりに

先に述べたが、このように、幾つかのユニークな特徴を持つ抗菌剤評価のためのガイドラインを作成したこと

により、FDA としては、米国全土において、また、ヨーロッパにおいても、非常に良いパートナーを得ることができた。膨大な量の作業が必要であったが、非常に良い体験をしたと思っている。このガイドラインにより、日本にも良いパートナーを得ることができた。

このような講演を行えたことを非常に嬉しく思っており、この後の討論会が楽しみである。

3. 2) 米国ガイドラインの現状と展望 — 製薬企業の視点から —

William R. Darrow

Schering-Plough Research Institute

座長 松本文夫

はじめに

FDA と米国感染症学会 (IDSA) は、契約に基づいて、ユニークな経緯を経て、抗菌薬に関する共同の総合的なガイドラインを作成した。IDSA では、個別のガイドライン委員会を設置してドラフトを作成し、FDA と抗感染薬諮問委員会では、様々な観点からの審議を重ねたが、その過程で、製薬業界の代表も加わり、業界の意見も反映された。

FDA は、1992 年 10 月に、このガイドラインに付随する文書として、Points to Consider (考慮事項) という、取り扱い上の事項を記述した文書を発表した。抗菌薬を開発する製薬会社は、規制の面から、これらのガイドライン及び「考慮事項」を遵守しており、FDA による承認に際しては、両文書が適用されている。

最近では、一部の広域合成抗菌剤も、これらの文書の規制のもとに開発されているが、疾患別または治療法別の非常に詳細な指針を提供する文書であって、承認に必要とされる事項が、統一した形で記述されている。それらの文書には、最新の考え方によるエンド・ポイントの定義が示されており、例えば、再燃や再発とはどのような状態を表すのかということも記述されている。また、臨床症状のみに基づく、エンピリックなエンド・ポイントについても明確にしている。

すなわち、これらの文書は、米国における抗菌薬の開発の実態に合わせたものであり、FDA が承認に際して要求する事項を示しているものである。

FDA / IDSA ガイドラインの影響

このガイドライン及び「考慮事項」は、最近の抗菌薬の臨床試験において、それらの規模及び期間に対して、

非常に大きな影響を及ぼしており、また、NDA のデータベースの規模に関しても影響が大きい。

臨床試験規模の増大

Table 1 に、抗菌薬の NDA に含まれる平均対象症例数を示す。まず、1978 年から 1983 年の間に申請された 15 薬剤では 1,885 名であった。その後かなりの増加が認められ、1986 年から 1990 年の抗菌薬 12 薬剤では、3,461 名となっている。ところが、1990 年以降に開発された 3 つの経口セファロsporin に関する、米国の製薬会社による臨床データベースをみると、それぞれ 4,900 名、5,000 名、13,000 名の患者が含まれており、平均のデータベース規模は 7,633 症例という大きなものになっている。

別個に行われた 1993 年の調査結果を Table 2 に示す。これは抗菌薬の NDA だけでなく、他の治療薬の NDA も含まれている。それによると、NDA データベースに含まれる患者数は、1992 年には 1970 年代の 2 倍以上に大きくなったことが認められ、試験規模の増大は抗菌薬に限られたことではないことが理解できる。しかしながら、抗菌薬の場合は、7,000 症例以上と極端に大きく、最近の試験規模の増大が明らかである。

NDA データの膨張

さらに、米国の製薬会社から提出された NDA データの分量をみると、Table 3 に示すように、2 つのセファ

Table 1. Mean enrollment in antimicrobial clinical trials prior to NDA 1978-1983, 1986-1990 and 1991-1995
(Number of drugs in parentheses)

1978-1983	1986-1990	1991-1995
1,885 (15)	3,461 (12)	7,633 (3)

Table 2. Average number of patients in clinical trials per NDA

Time period	Number of pages	NDA type
1977-80	1,576	Various (including antimicrobials)
1981-84	1,321	Various (including antimicrobials)
1985-88	3,223	Various (including antimicrobials)
1989-92	3,567	Various (including antimicrobials)
1991-95	7,633	3 recent antimicrobial NDA's

Table 3. Average number of pages per NDA

Time period	Number of patients	NDA type
1977-80	38,044	Various
1981-84	49,853	Various
1985-89	58,349	Various
1990-92	90,858	Various
1991-95	327,828	2 recent AI NDA's*

*Case report form pages only.

AI, anti-infective.

ロスボリン注射剤の場合には 30 万ページ以上という膨大なものになっており、年々分厚い文書となっているのが明らかである。Table 2 と同様に、抗菌薬以外の薬剤も含めて NDA の分量の推移をみると、以前より遥かに大きくなっているが、抗菌薬の NDA は極端に分厚いものである。なぜ、このような変化が起きたのかを考えると、まず、ガイドライン及び「考慮事項」において、感染症の定義が明確化されたことが挙げられる。それは、製品に表示できる適応症の定義が変化したことであり、Dr. LUMPKIN の講演では、24 の適応症という解説があったが、例えば、従来は下気道感染として 1 つにまとめられていたものが、現在では 4 つの適応症に分れている。

また、従来に比べて厳密な統計解析が要求されていることが挙げられる。特に、倫理的な配慮から、実薬対照群との比較となるので、そのために症例数が大きくならざるを得ない。また、評価可能とする基準が厳しくなり、採用患者数を増やす必要が生じたことも挙げられる。

これらの全ての変化は、確かに、科学的には正統化されるし、当然であると思われるが、やはり NDA に含まれる臨床治験の規模に、明らかに大きな影響を及ぼしていると言える。

ガイドライン以外の要因による影響

そこで、ガイドライン及び「考慮事項」以外の事柄で、NDA の規模に影響を及ぼす要因について考察する。

まず、広範な薬物動態学、薬力学、薬物相互作用に関する検討が要求されることが挙げられる。抗菌薬を含めて、現在の NDA には、30 から 40 の特定の試験項目が求められている。

次に、現在の米国のヘルス・ケア供給上の、大きな変革が挙げられる。すなわち、複数の適応症を有する抗菌

薬でなければ、病院や HMO などのマネージド・ケア供給システムの薬剤部で採用されないことである。

第 3 として、従来は、最初に開発された国で上市され、その後外国で開発するということが一般的であったのが、最近では、中央で集中管理を行いながら、全世界的な開発計画が同時に進行する機会が多くなったことが挙げられる。しかしながら、多くの国で治験が行われる場合に、各地域・各国で好まれる比較対照薬があり、また、各国に特異的な形式で治験を進めなければならず、国外データを利用できない場合が多い。自国での治験が行われていなければ承認を与えないという国もあり、その国で認められている対照薬を用いなければ薬価の観点から好ましくない場合もある。また、その薬剤を知り、受け入れてもらうためには、その国での治験が要求される場合もある。

また、米国の NDA データベースには、薬物経済学や QOL の観点からのデータが必要であることや、優れた新薬である証拠を示すことが社会から要求されていることも挙げられる。

さらに、日・米・欧の 3 極に共通な、国際的なガイドラインがないことも挙げられる。抗菌薬に限ったことではないが、例えば、ICH ガイドラインというものが確立すれば、抗菌薬の開発にも多少の影響があると思われる。ハーモナイゼーションが計られて、地域間に共通のガイドラインが設定されれば、冗長な重複が避けられるであろう。抗菌薬の開発は、Table 4 に示すように、非常に国際的である。最近の 2 つの抗菌薬の NDA をみると、1 つは 17 か国、もう 1 つの治験は 33 か国で同時に行われており、治験担当医師の数も、それぞれ 500 名以上になっていることを考えても、国際的なガイドラインの必要性が理解できるとと思われる。

FDA / IDSA ガイドラインに望むこと

米国の FDA / IDSA ガイドライン及び「考慮事項」におけるエンド・ポイントの設定は、科学的な根拠と現

Table 4. The globalization of antimicrobial clinical research
Data from 2 recent oral antimicrobial NDA's

	Countries with clinical trials	Number of investigators
NDA #1	17	532
NDA #2	33	551

状に基づいた、優れたものであると言えるが、今後は、規制当局と製薬企業の担当者が協力して努力することにより、安全性と有効性を十分確保した上で、治験の規模を縮小して行くことが望まれる。

本講演の準備に際し、多くの製薬企業の抗菌薬開発担当者に対して、今後の改善を希望する事項と意見を尋ねたところ、第1に挙げられたのは、両側検定に限定せずに片側検定を採用することも許容されれば、治験規模が縮小できるということである。この片側検定法では、治験薬が対照薬と同等もしくは、すぐれている必要があり、そのことを事前に明確に言明できないとき、製薬企業は場合により、両側検定を希望することもあると思われる。しかし、片側検定により、対照薬と統計学的に差がないことを示すだけで十分な場合もあると考えられる。

また、複数の適応症について同時に開発される状況にあるので、製薬企業では、複数の適応症間のクロス・バリデーションが可能であるかを模索している。1つの適応症に対して、2件以上の適切な比較試験を行わなくても済むであろうと考えられる。FDAの抗菌薬に関する文書の中には、既に、幾つかの抗菌薬の適応症について、そのようなアプローチが可能であるような記述も含まれている。薬剤の組織内・体液内濃度を測定するための、最新の技術を応用すれば、クロス・バリデーションの範囲を拡大させることができ、ひいては、要求されている

臨床治験の数を減らすことができると思われる。このようなクロス・バリデーションの確立は、今後の課題である。

さらに、現在の規制において信頼されている Intent-to-treat (ITT) 解析の問題がある。ITTを行うことにより、薬剤の総合的な予測ができることは確かであろう。しかし、ITTを行うためには、治験の規模が非常に大きくなるという問題がある。Dr. LUMPKINの講演にあったように、症例の評価に関する基準を標準化することにより、ITTの主要な役割は、再審査または適応症の変更段階で採用され、薬剤効果を実証するために用いられることであると思われる。

まとめ

FDA / IDSA ガイドライン及びFDAの「考慮事項」は、製薬企業が行う開発において、承認を得ることができる治験の実施方法を明確に示したものである。抗菌薬の作用対象が複数の感染症にわたり、その評価は複雑であるので、非常に難しい問題もあるが、今まで知り得た各種のガイドラインの中では、米国のガイドラインは極めて詳細で明確なものであると思われる。

そして、今後、米国の製薬企業が努力することにより、このガイドラインを、多少は簡略化できる余地も残されていることと思われる。

4. 日本における抗菌薬評価の現況

4. 1) 薬剤感受性試験—尿路感染症領域—

日本化学療法学会感受性測定検討委員会

守 殿 貞 夫

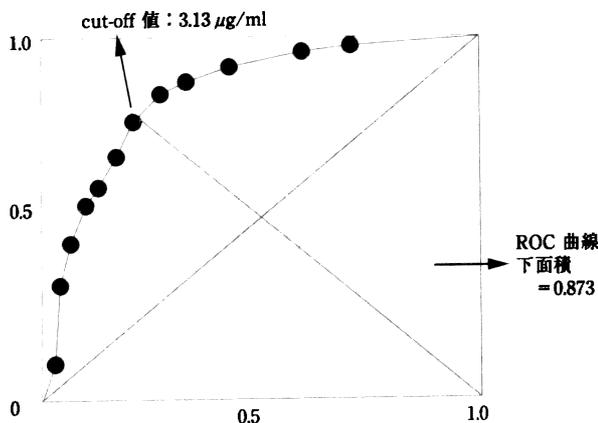
神戸大学泌尿器科

尿路感染症における常用量投与時の抗菌薬のブレイクポイント設定について現在までの経過を報告する。検討材料の臨床データは過去 10 年間の臨床試験のうち「日本化学療法学会雑誌」の論文特集号に公表された、抗菌薬 9 系統 42 薬剤の第 3 相比較試験の成績であり、総計で 9,150 症例分のデータを集積した。

データをいかに客観的に正しく評価、解析するかはきわめて重要な問題である。今回は紺野理事長のご助言により、ROC 分析を用いたデータ処理作業から始めました。ROC 分析とは、検査を検査する分析方法であり、感度と特異度を同時に分析変数とし、検査の評価を行うものである。ブレイクポイント設定に対しての ROC 分析は、各試験ごとに全 MIC 値のそれぞれをカットオフ・ポイントと仮定して、菌の消失、残存を識別し、その結果得られた感度を縦軸に、1 マイナス特異度を横軸にプロットした ROC 曲線による分析である。あるニューキノロン薬の複雑性膀胱炎における MIC ごとの菌消失率と、感度特異度との関係を見ると (表1)、MIC 分布としては理想に近い。これをグラフ化したものが、図 1 の ROC 曲線である。一般的に、ROC 曲線は凸の曲線が左上にあればあるほど、すなわち ROC 曲線化面積が大きければ大きいほど優れた試験であり、カットオフ値としてはグラフの対角点が採用される。この薬剤の場合では、3.13 $\mu\text{g/ml}$ が ROC 分析によるブレイクポイント MIC である。しかし、菌が 80%消失する MIC 値を臨床上の経験的ブレイクポイント MIC とすると、

12.5 $\mu\text{g/ml}$ がブレイクポイントになる (表 1)。すなわち実際の臨床での使用経験に照らし合せると、ROC 分析のみによるブレイクポイントの設定は多くの薬剤で実際の臨床を反映したものとはいえなかった。そこで症例を病態疾患群別、カテーテル留置の有無別や、各薬剤の適応菌種に限定した場合などにつき、種々のブレイクポイント MIC 値の算定を試みたが、いずれも臨床経験から想定されるブレイクポイント値とは異なっていた。その原因の一つには、今回採用した臨床試験の中にはブレイクポイントを設定するに不適切な対象、すなわち分離菌の MIC 分布に大きな偏りがあるなどの試験の存在が挙げられる。

以上のような試行錯誤の中から、今回はまず ROC 分析において ROC 曲線化面積が 0.8 以上のもので、かつ分離菌の MIC 分布に偏りや欠損が少ない比較的症例の多い複雑性膀胱炎の試験を対象に複雑性膀胱炎における各薬剤の臨床的ブレイクポイント MIC を求めることにした。そこで、全薬剤での ROC 曲線化面積を算出するとともに、原則として MIC 別の菌消失率が 80%以上を示す最大 MIC 値を、各薬剤の仮のブレイクポイント MIC (経験的ブレイクポイント) とした。なお、菌種は区別せず、一括して全分離菌に対するブレイクポイント MIC を求めた。これら成績を基に、呼吸器感染症における臨床的ブレイクポイントの計算式にならって、複雑性膀胱炎に対する抗菌薬ブレイクポイントの計算式を検討中である。現在のところ、計算式のパラメータとして、最高



1-特異度

図 1 ROC 曲線

表 1 MIC 別細菌学的効果と感度・特異度の関係

MIC 値	株数	消失 (消失率)	存続	感度	特異度
≤0.05	61	59 (96.7%)	2	13.4%	97.0%
0.1	83	83 (100%)	0	32.3%	97.0%
0.2	45	44 (97.8%)	1	42.4%	95.5%
0.39	44	42 (95.5%)	2	51.9%	92.4%
0.78	23	22 (95.7%)	1	56.9%	90.9%
1.56	56	54 (96.4%)	2	69.2%	87.9%
3.13	51	48 (94.1%)	3	80.2%	83.3%
6.25	36	31 (86.1%)	5	87.2%	75.8%
12.5	20	16 (80.0%)	4	90.9%	69.7%
25	21	13 (61.9%)	8	93.8%	57.6%
50	28	14 (50.0%)	14	97.0%	36.4%
100	13	7 (53.8%)	6	98.6%	27.3%
>100	24	6 (25.0%)	18		
合計	505	439 (86.9%)	66		

尿中濃度、血中半減期および薬剤特性を選択し作業を進めている。

また、並行して複雑性腎盂腎炎についての検討も始めている。

4. 2) 抗菌薬臨床評価法－呼吸器系－

日本化学療法学会臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会

斎藤 厚

琉球大学医学部第一内科

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）、多施設共同試験、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症例と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の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「肺炎腫+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。現実これらすべてに比較試験が必要であろうか？

急性中耳炎の起炎菌は肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・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事ができないことは、すでに述べた多くの比較試験の必要性と相まって、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)

三木 文雄 (多根病院内科)

古賀 宏延 (長崎大第二内科)

二木 芳人 (川崎医大呼吸器内科)

渡辺 彰 (東北大加齢医研内科)

力富 直人 (長崎大学熱研内科)

草野 展周 (琉球大第一内科)

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)

(なお担当理事および各委員については平成6年度の氏名で記す)

4. 3) 抗菌薬臨床評価法 - 尿路系 -

日本化学療法学会臨床評価法制定委員会泌尿器系委員会

河田 幸道

岐阜大学医学部泌尿器科

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、この改定案に従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 週間後の治療判定、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療判定

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

委員 松井 隆 齋藤 功

小野 憲昭 坂 義人

小野寺昭一 八木澤守正

川原 元司 渡辺 二郎

(なお担当理事および各委員については平成 6 年度の氏名で記す)

4. 4) 抗菌薬臨床評価法－術後感染予防－

日本化学療法学会臨床評価法制定委員会術後感染予防委員会

谷 村 弘

和歌山県立医科大学第 2 外科

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方法に関する検討、
3. 新薬の術後感染症予防に関する評価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方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ヘ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られる。

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 淳一

(なお担当理事および各委員については平成6年度の氏名で記す)

4. 5) 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ことになったのは、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きばきと作業が進行し、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た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付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ましたところ、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

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。

5. — 討 論 —

外科系術後感染予防について

司会 由良 二郎

【由良】本討論会は多岐の領域にわたるが、まず最初に、外科の立場からの討議を行いたい。

外科系の谷村委員長は、術後感染予防に関して、特にファジー推論による薬剤の変更あるいは化学療法の中止という、非常に素晴らしいデータを提示したが、これは、臨床評価の中で重要なことであると思われる。今回の外国演者からは、外科系の話が出なかったが、谷村委員長から意見を聞きたい。

【谷村】本討論会は、国際ハーモナイゼーションを目指すということであり、米国のガイドラインを検討した。

その中で、予防という用語は、IVHなどのカテーテル挿入時の細菌感染及び真菌感染と、虫垂炎の術後投与に関して用いられている。また、大腸癌の術前に、抗菌薬を経口投与して予防するという記述もある。創感染と腹腔内膿瘍に関しては、治療であるが、どうも表層の創感染を主として記述されていると思われる。

外科系では、MEAKINSが昨年、「Surgical Infection」という本を出したが、抗菌薬を外科手術後に使うには、患者のリスクを非常に大事にするとしている。すなわち、70歳以上の高齢者、3種以上の術前合併症（おそらく、糖尿病、高血圧、動脈硬化など）がある場合、そして、腹腔内の手術では必ず使用すると記述している。それから推定するならば、外国でも創感染という言葉だけではなく、surgical site infection というように言葉を変えようという傾向があると思われる。

米国で作成されたガイドラインでは、この辺をどのように解釈しているのだろうか。我々が目指しているところと、多少の相違があるような印象を受けたが、解説を願いたい。

【LUMPKIN】米国における、外科的な予防というアプローチは、主として術後の創傷感染である。抗菌薬の有効性は、創傷及び創部感染を第一次的な指標として評価する。そして、術後期に発症する他の感染は、第二次的な指標として評価する。

これは、抗菌薬の予防投与が、そのような形で選択されていることに基づいている。その選択の基準は、対象とする起炎菌であり、手術の部位によって対象病原体を考慮して抗菌薬が選択される。

ある抗菌薬が、術後の種々の感染症に対して、予防効果があることが期待されるならば、まず、第一次的な指標における有効性を示した上で、第二次的な指標である種々の感染症を検討するという考えである。

【DARROW】Dr. LUMPKINが言う通りであり、追加する

ことはない。製薬企業としては、そのようなガイドライン及び規制に従うだけである。

【由良】創感染が中心であり、それ以外の遠隔部の感染が、全く感染予防の対象から外されていることは、日本では多少とも理解し難い。その点で、意見を伺いたい。

【LUMPKIN】創感染以外の感染を除外するというのではなく、データを分析する際に、どのように優先順序をつけるかということである。

患者の全身を対象として考えることが重要であることは、我々も明確に同意している。患者が手術後に、どのような経過を辿るかは、大変重要なことであると考えている。ただ、抗菌薬の評価において、優先順序をつけるという観点からは、創傷部位における感染が、第一次的な指標になる。

患者が入院していることや麻酔下にあること、また、手術対象の臓器自体ではない腹部の組織が開放されていることなど、各種の要因があり、皮膚に存在する病原体が創傷に入るわけである。それゆえ、手術部位と創傷部位を強化するための予防的な対策を講じるのである。

術後の肺炎や尿路感染に対する予防は重要なことではあるが、それらは二次的な感染である。それらに対する評価は第二次的なエンド・ポイントであり、我々も当然ながら興味を持っている。しかし、外科的な予防ということでは、手術部位と創傷部位の感染に優先順位をつけている。

【由良】米国における観点は理解できた。そこで、本討論会にアドバイザーとして参加の石引博士から、術後感染に関して、米国側に対する意見を述べられたい。

【石引】指名されたので、3点について意見を述べる。まず、予防投与における評価であるが、今後、様々な問題が生じてくると思われる。学問的な意味で論議されているうちは良いが、実際には、一次感染と二次感染とをどのように区別して、予防投与の対象とするかという問題である。

次に、谷村委員長から示された統計のファジー理論は、具体的にはどの時点で、現在の解析手法と切り替えて行くかが問題である。もちろん、三次元的というか、四次元くらいの構想に基づいて、実施を目指しているわけである。学問的には非常に面白く、意見が集約された時点で切り替えることを考えて良いと思われる。

第3に、Dr. DARROWが述べられた socioeconomic ということを考えなければならないと思う。日本と欧米の医療制度の相違の問題であるが、製薬企業との関係でも様々な絡みがある。特に、日本の医療制度では、外科における予防投与は問題視されており、抗菌薬の適応と、どのように関連づけて行くかが問題である。逆に、その

適応が承認されない場合の対応も問題であり、日本は特殊な状況にあると言えるだろう。そして、適応症の名称では、日本が最も問題となる国であり、将来のことを考えると、理論と臨床で微妙な相違が起り、臨床適応を論じる上で、全く文章の遊びのようなことが起こる可能性があると思われる。

【DARROW】いまの意見には同感であり、米国でも同様な問題提起が行われている。ある治療法に関して、どの程度であれば、どれくらい保険がカバーするのかということは、製薬企業のみならず、患者も医師も含めて、医療制度全体にとって、大きな問題である。

我々製薬企業は、幾つかの資料を保有しており、それらを活用して、ある特定の治療を保険がカバーできるようにするのであるが、そのためには、まず、FDAの承認が前提であり、製品に適応症を表示することである。第2には、米国における薬剤の評価を示すものがあり、米国医師協会の「薬剤評価」とか「局方 (USP)」が例として挙げられる。しかし、最近では、保険会社に対して、その薬剤の経済的な側面を積極的に証明する資料が求められている。そこで、術後などの予防的な治療法においては、その抗菌薬を用いた場合の、病院における医療費の節減、ひいては、保険会社における給付の節減ということを含めざるデータが必要となる。

現在の製薬企業の主要な顧客は、カイザー・パーマネンテなどの Health Maintenance Organization (HMO) やブルークロス、ブルーシールドなどの保険会社である。

【由良】外科領域に関する討論は、この辺に止め、尿路感染に関する討論に移ることとしたい。

尿路感染症における臨床評価について

司会 熊澤 浄一

【熊澤】尿路感染症に関して、日本では、既に20数年前に大越名誉教授を中心とした研究会で、「UTI薬効評価基準」を作成した歴史があり、改版を続けてきていることを、今回の外国からの討論会参加者も承知されていることと思う。

同研究会では、「UTI薬効評価基準」を、日本だけの論議に止めず、国際的なハーモナイゼーションを図る目的で、1989年に東京で第1回の「国際尿路感染症シンポジウム」を開催した。その成功を基にして、2年毎に同様なシンポジウムが、ベルリンとストックホルム(第18回国際化学療法学会議会長のDr. NORRBYに協力を得た)で開催され、本年はモントリオールでの第4回シンポジウムが予定されている。その成果として、尿路感染症に関しては、国際的なハーモナイゼーションは、かなり達成されていると考えられている。

先程、泌尿器科系の河田委員長が、現行の日本のガイドラインを見直して、FDA/IDSA及びヨーロッパのガ

イドラインと整合性を保つための、努力の成果を提示したが、Dr. LUMPKINに、米国のガイドラインを作成した立場からの意見を伺いたい。

【LUMPKIN】講演を聞いた限りでは、日本で行われた試みは、米国及びヨーロッパでの努力と、完全に並行するものであると考える。

問題の中には、3つの共通したものがある。それらは、エンド・ポイント、有効性、そして患者の定義である。これらを、全世界的に、どう定義するかということであり、データベースに含まれる患者の治療に関するデータが、広く一般の患者に適応できるか否かに影響する。すなわち、学問的な立場、規制側の立場、研究者の立場のいずれであっても、この抗菌薬を用いるならば、このような結果が期待できると推奨できるような治験データであるかという問題である。

それらは、我々が未だに検討している事項であるが、日本における患者選択基準、他覚所見、臨床試験中の評価の時点などは、いずれも、米国及びヨーロッパのガイドラインと非常に近いものであると思われる。

【熊澤】FDA/IDSAガイドラインは、世界に大きな影響を及ぼしたが、それに対応したヨーロッパのガイドラインを作成したDr. NORRBYの意見を伺いたい。

【NORRBY】言われる通り、我々はFDAから非常に強い影響を受けている。むしろ、影響を受けることが我々の仕事であると言えるかもしれない。それゆえ、一矢を報いるということで、FDAのガイドラインに多少の影響を与えることを考えた。

その結果、最終段階で少し変更が加えられたが、尿路感染症に関しては、日本を含めて国際的に、ほとんど一致した結果になった。これ以上の整合性の保持は不可能であると思われる。

そこで1つ、些細な問題がある。尿中の 10^3 、 10^4 、 10^6 という細菌数を、患者選択基準としてどう扱うかという問題である。これらの差異は、患者にしてみれば、あまり重要なことではないと思われる。どのような細菌数を採用するかは、実際に解決できることであり、多少とも感情的な論議が行われているように思われる。

まだ検討されていない問題として、如何にして結果の評価を行うのかということがある。こちらの方が難しい問題であると思われるが、我々は過ちを冒したことを認めざるを得ない。すなわち、患者選択基準が、そのままエンド・ポイントとして、評価にも応用できると考えたことは間違いであると思われる。改めて、最初から検討し直して、エンド・ポイントの基準は別個に制定しなければならないであろう。

【LUMPKIN】Dr. NORRBYの意見は正論である。たしかに、 10^3 、 10^4 、 10^6 という細菌数は、患者にとってはどうでも良い、些細な問題であるだろう。

しかし、臨床試験を実施する製薬企業で、必要症例数

を思い悩む人間にとっては、極めて重要な問題である。また、評価においても重要であり、結果の評価に定義がなければ問題が起る。 10^6 が選択基準であって、治療により症状が消失したので、培養を行ったら 10^4 という場合に、これは治癒なのか、無効なのか。評価の上で非常に難しい問題が生じると思われる。

この、最終段階での解釈については、Dr. NORRBYと話し合っているが、ヨーロッパではまだ解決されておらず、日本でもまだ解決していない。すなわち、患者選択基準が異なれば、最終的な結果の評価にも影響がある。【熊澤】 Dr. NORRBY と Dr. LUMPKIN の意見では、患者選択基準と評価基準は違うということであり、日本でも同様に考えている。

尿路感染症では、菌数がかなり重要であり、選択基準になる。しかし米国では、留学中の恩師である Dr. KASS が、 10^6 というのを最初に主張して以来、それが金科玉条として長期間守られてきたのに、今回のガイドラインでは、突如 10^5 ということが、全く根拠なしに決められている。

日本では、膨大なデータに基づいて、 10^4 プラス膿尿という基準を提案してきた。それが、米国で 10^5 に突如変更されたので、その急進さに驚くとともに、日本としても擦り合わせるべく、泌尿器科系の河田委員長に非常な努力を願って、日本のガイドライン案が作成された。河田委員長から意見を聞きたい。

【河田】 10^5 という問題は、単に菌数の問題だけではなく、採尿法との関わりも問題である。治験に参加する施設の希望もあり、カテーテル尿だけではなく、中間尿も採用することとした。

併せて、菌数を FDA と同様に 10^5 に下げたのであるが、雑菌の混入などの懸念があり、今後は症例を集めて、カテーテル尿なら 10^5 、中間尿では 10^6 とすべきであるとか、数年先に見直す必要があると思われる。

【熊澤】 そのような、日本における検討の内容は、モントリオールで開催される第4回国際尿路感染症シンポジウムで発表されることになっている。

Dr. LUMPKIN は、 10^5 とするか、 10^6 とするかについて述べたが、FDA ではその点について、今後も討議を続ける予定であるかについて伺いたい。

【LUMPKIN】 問題はまだ決着が付いておらず、検討を続けている。来月開催される FDA の公開の諮問委員会でも、この問題を取り上げて検討することとしている。

ただし、米国のガイドラインでは、単に細菌数 10^5 を基準としているわけではなく、 10^5 プラス膿尿プラス臨床症状と規定していることを考慮してほしい。この条件を患者選択基準にすることを裏付ける、文献上のデータが存在する。また、規制の面からは、急性膀胱炎を適応症とする新薬の承認の場合に、細菌数が 10^5 でも、膿尿と症状があれば、薬剤の評価は可能である。さらに付け

加えると、実際に 10^5 の基準を採用した臨床治験において、データベースを検索すると、急性膀胱炎の症状がある患者では、 10^5 の症例は 50%未満であった。

ところが、FDA においても、IDSA においても、従来の基準は長い期間にわたって採用されてきたものであり、髄膜炎のように患者数が特に少ないわけではなく、 10^5 という基準でも患者は集まるから、従来の基準を守るべきであるということをも主張する人は多い。

FDA としては、できるだけ迅速に医薬品の承認を行うことは重要であるが、科学的レベルを下げることなく、また、科学の進歩に遅れずに、患者の病態の変化にも、その理解の変化にも追従することを重要視している。それゆえ、このような不明確な問題に関しては、今後とも検討を続けて行くことを考えている。

【NORRBY】 ヨーロッパのガイドラインでは、 10^5 の症例と 10^6 の症例を別個に評価することになっており、米国との違いがある。その点では、欧米での話し合いが行われており、既に1~2年が経過しているもので、そろそろ、別個に評価した上での答えが出る時期であると思われる。

【熊澤】 一言、意見を述べるが、尿路感染症は決して軽い病気ではなく、腎盂腎炎から敗血症に移行して死亡する症例もあり、また、一度膀胱炎に罹患すれば、大変苛酷な疾患であることが理解できると思われる。

【守殿】 Dr. LUMPKIN の講演で、疾患の定義には 10^5 プラス膿尿プラス臨床症状の症例を採用しているが、薬剤の比較試験においては 10^5 以上のものを対象とするというように説明されたと思う。

そこで、Dr. NORRBY が、いみじくも 10^5 と 10^6 の症例とを分けて試験を行っていることを述べている。果たして、米国では 10^5 を条件とした場合と 10^6 を条件とした場合とで、治療成績に違いはあるかどうかについて伺いたい。

【LUMPKIN】 ガイドラインは、1992 年末に出されたので、それに従った臨床治験は、その後に始められている。それゆえ、現時点での申請は、いずれも古いガイドラインに従ったものであり、 10^5 を条件としたものである。我々も、 10^5 と 10^6 とを層別して比較することに興味があるが、もう少し、時間が必要である。

【熊澤】 FDA も、非常にフレキシブルな組織であるということが理解できて、多少とも安心した。そこで、製薬企業を代表して、今の論議に対する、Dr. DARROW の意見を伺いたい。

【DARROW】 製薬業界としては、ぜひとも、早く実際のデータを見たいと考えている。データを見ない限りは、この論議は解決しないし、データに基づいてプログラムに含める基準を考慮しなければならない。

適当に選ばれた数値や一時的な決定は、ハーモナイゼーションということでは、何も無いよりは、役に立つか。

も知れない。現在 ICH で協議している、高齢者に関するガイドラインでも、高齢者の定義が論議された結果、一応は 65 歳以上と決めたのであるが、ここで論議されている菌量の定義も同様であり、やはり、データを見て決めることが望ましいと思われる。

【熊澤】先ほどからの討論では、男性の尿路感染症を中心に考えていたが、ここで、女性の尿路感染症に関してアドバイザーの松田博士から意見を伺いたい。

【松田】女性の場合は、中間尿の採取が非常に難しく、日本ではほとんどが、カテーテル採尿である。それゆえ、論議されている 10^3 という条件は、理解できない感がある。診断上の雑菌混入の症例を、ほとんど含めていると考えられる。

疾患の定義について伺いたい。国際疾病分類 ICD-10 が提示されており、日本でも薬剤の適応の病名として、ICD-10 にある程度準拠しなければならない状況にあるが、外国ではどのような状況にあるか。全てが準拠しているかについて伺いたい。

【NORRBY】私から回答するが、ICD-10 は、ほとんどの国ではまだ使われていない。ICD-9 すら、まだ使われていない国が多く、私は今回、その一つである香港から来日した。

【熊澤】割り当てられた時間を費やしたので、次に引き継ぐが、 10^3 と 10^6 の問題だけで終わった感があるかも知れない。しかし、この討論を通じて、FDA が非常にフレキシブルな組織であることが理解でき、日本もヨーロッパも多少は安心できたことは、一番の収穫ではないかと思われる。

今後も、このような論議を続ける予定もあり、そこには、是非とも Dr. LUMPKIN の参加を得たいと思う。

【由良】次は、内科領域に関する討論に移るが、司会を上野博士と原博士に願う。

呼吸器感染症における臨床評価について

司会 原 耕平

【原】引き続き、呼吸器に関する討論を行いたい。

まず、Dr. LUMPKIN に何うが、日本における従来の治療では、慢性気道感染症と肺炎を対象疾患としてきたが、今回の米国のガイドラインには、レンサ球菌による咽頭炎その他が含まれている。国際的に評価する場合には、そのような疾患も対象として、必ず治療を実施しなければならないかについて伺いたい。

【LUMPKIN】米国においては、もし製薬企業が、レンサ球菌性の咽頭炎用に販売したいと希望するならば、実施しなければならない。

FDA / IDSA ガイドラインでは、レンサ球菌性咽頭炎は、一つの特徴的な病態であるとして、治療のデザインを規定しており、肺炎と気管支炎の他に、咽頭炎を適応症に含めたいのであれば、実施する必要がある。

【原】第2の質問は、起炎菌に関するものであるが、慢性気道感染症でも起炎菌の把握できない症例がある。特に日本では、一線病院でも抗生物質が保険で自由に使えるために、治療を行う施設に来院する時には、前治療の影響で起炎菌が把握されない症例が多いという状況がある。

そこで、米国では、実際には何%くらい、起炎菌が把握できているのかを知りたい。また、起炎菌が把握できない症例の場合に、臨床症状において、膿性痰があるとか、発熱があるとか、白血球が増えているということであれば、それらの症状の推移で、臨床的に効果は判定できると考えられる。起炎菌が把握できた症例と、そのように臨床症状から判定した症例とを、別々に集計して、総合的に判断することが認められるのかを伺いたい。

【LUMPKIN】質問に対する回答は、新しいガイドラインにおけるアプローチに含まれていると思われる。

我々は、起炎菌が判明しないことよりも、培養で6種も7種も菌が検出されることが問題であると考えている。その中には、起炎菌が含まれているかも知れないし、慢性気管支炎の急性増悪の場合には、単に細菌のコロニーゼーション(定着)をみているのかも知れない。定着している細菌を除去することは、ほぼ不可能な症例が多いと思われるし、どこまで意味があるか疑問である。

慢性気管支炎の急性増悪では、米国においても起炎菌を判明することは難しい問題であり、エンピリックな治療が行われる症例が多い。そこでは、日本と同様に、臨床症状に基づいて推定している場合が多いと言える。

そこで、先程の Dr. NORRBY の話にあった Intent-to-treat (ITT) 解析の問題になる。臨床基準に基づいて選択した患者は、評価可能例として、全例を ITT 解析しなければならない。そして、それぞれの患者の臨床症状が、ベースラインに戻っているかを検討する。治療させることは無理であろうから、少なくともベースラインまでは改善させることを目的とするはずである。それが治療であり、統計学的な要求に沿うだけのパワーのある治療となるのである。

ところが、抗菌薬であることを考えると、問題があると言える。実際には、特異的な細菌感染を治療できることを見たいわけである。それゆえ、IDSA においては、最も一般的な3菌種、すなわち、インフルエンザ菌、肺炎球菌、ブランハメラ菌が3大起炎菌であると定義している。そして、我々はエンピリック治療に関連する治療を求めている。それは、統計学的に十分パワーのある、大きな治療を行うことも重要であるが、小さな規模の治療で、それら3大起炎菌を対象とする効果が証明できれば、その抗菌薬は、ある病態において、その疾患を抑制できると考えるというアプローチである。

【原】それでは、呼吸器系委員会の斎藤委員長から、日本での検討に基づいて、意見を伺いたい。

【斎藤】呼吸器系では、FDA/IDSA ガイドラインのうち、General Guidelines から検討を開始した。

そこでは、無作為割り付けによる比較試験が要求されている疾患は、肺炎、髄膜炎及び白血球減少患者における発熱である。一方、ウエル・コントロール試験でも可であるとされているのは、感染性心内膜炎、淋菌性尿道炎及びレンサ球菌性咽頭炎とされている。

それらの疾患における試験が、ガイドライン通りに行われているかを伺いたい。その他のことは、日本でも実施が可能であると思われるが、上記のような試験は、日本では不可能かも知れないと思われる。

【NORRBY】例えば、心内膜炎を例に挙げれば、国際的な研究も行われており、世界には、心内膜炎を専門的に治療している施設もある。

質問の答えとして、Mayo Clinic で行われた 1970 年代の成績をヒストリカル・コントロールとするよりも、国際ハーモナイゼーションの恩恵を受けて、世界的に治療を行うことができるのではないかと。日本だけ、米国だけ、ヨーロッパだけで単独に行うのではなく、世界の各地域が共同して、世界の中で最良の 5~6 施設で、連絡を密に保ちながら治療が実施できると思う。

【斎藤】良く理解できた。次に、呼吸器系の適応症について伺いたい。その中には、耳鼻科領域感染症も含まれており、A 群 β レンサ球菌による咽頭炎と扁桃炎並びに肺炎球菌、インフルエンザ菌及びプランハメラ菌による急性中耳炎である。

そこで、慢性気管支炎の急性増悪という適応症であるが、この慢性気管支炎の定義は FLETCHER の診断基準に準じているのか、それとも、それ以外の肺気腫とか気管支拡張症などにおける二次感染を含めているのか。もし後者であるならば、慢性気管支炎の急性増悪という適応症が承認されていれば、肺気腫や気管支拡張症などの二次感染への適応が認められていると考えて良いか。

【LUMPKIN】我々の経験では、十分な統計解析が行えるような規模の治療であれば、患者のスペクトルはかなり広く、慢性気管支炎の症例の中には、肺気腫を発症している患者も、未だ肺気腫は発現していない患者も含まれていると思われる。急性気管支炎の中にもかなり肺気腫の患者が含まれているので、慢性気管支炎の急性増悪という適応症の中には、肺気腫の場合の適応も含めて考えている。

もし、患者を細分化して、さらに細分化してしまうと、多数の個々の事柄は理解できるであろうが、大きな 1 つの事柄が理解できなくなる。そこで、適応というものを明確にするために、生理学的な根拠から疾患を分けることを主眼点としている。あまりに細分化すれば、いくら治療を拡大しても、それぞれの病態に関して細かいデータは得られるが、肝心の総合的データが得られなくなるという問題が起こる。

【斎藤】質問の意図は、さらに細分化すべきであるという意味ではない。米国のガイドラインが日本よりも詳細であり、日本では、慢性気管支炎の急性増悪あるいは肺炎の適応症が認められれば、呼吸器感染症以外の適応症も認められることとされている。日本の方が緩やかであるので、米国の厳しい点を確認するために質問した。

【原】それでは、同委員会のアドバイザーであり、多くの治療に関与している、小林教授と副島教授の意見を伺いたい。

【小林】本討論会は、ガイドラインの総合的なところを論議すると考えていたので、菌数の定義という詳細な点は考えていなかった。

まず、Dr. NORRBY の講演について、誤解がないようにしたいので、日本の多施設試験は、各々の研究者への取り決めが徹底しているものであることを認識しておいていただきたい。確かに、指摘されたような、研究者への教育は必要であると思われる。また、有害事象については、日本でも FDA と同様に、かなり詳細に記録していると理解しているので、この点も誤解のないようにしておきたい。

次に、Dr. LUMPKIN に質問であるが、なぜ、7,000 人もの症例を集めて評価しなければならなかったかを伺いたい。我々、臨床医にとって、患者さんというのは非常に大切なものであり、科学的という理由で 7,000 人も集めなければならないことは、理解できない。科学というものは、むしろ、少数例での確かな評価ができる方法を探ることであろうと考える。

米国の社会的事情においては、7,000 例を集めることが可能であるかも知れないが、日本では、とても集められる症例数ではない。日本では、人口比率から考えても、700 例なり 1,000 例なりというデータが限度であろうが、そのような少数例のデータは、ハーモナイゼーションが達成されたとしても、国際的には価値の低いものとして捨てられてしまうのか、見解を伺いたい。

【LUMPKIN】質問には、幾つかの問題点が含まれていると思う。最初に、7,000 例というのは FDA が要求しているわけではなく、米国で医薬品の承認を得るにはそれほど必要はない。様々な因子が影響して、症例数が増加したこともあるが、Dr. DARROW が挙げた 7,000 例という症例数は、FDA に申請が提出された時点での、世界的な治療症例の総計である。

指摘される通り、非常に大切な患者さんを対象に治療を行っているのであるから、何を証明したいかを明確にした科学的に良質な治療を目的としなければならない。質の悪い試験に、大切な患者さんを利用して、科学に貢献しないデータを集めることは避けるべきである。それには、FDA のガイドラインとヨーロッパのガイドラインが果たすところが大きいと思うし、それに準じたデータベースは、国境を越えて日本でも適応できる科学的な

ものであると思われる。科学的な方法は、患者さんの数を減らすことに役立ち、最も優れた科学的なレベルで、最小限の患者数で行う治験デザインが組まなければならないということには、全く同意見である。それには、ハーモナイゼーションにより作成されたガイドラインが、無駄な治験を減らすことに役立ち、この7,000例という数は減って行くと思う。

膨大なデータというのは、治験を行う方も大変なことであるが、そのデータを検討する我々にも大変なことであり、科学的に優れた少数のデータで検討を行いたいと希望している。

【NORRBY】そこで、部分的な誤解を解消したいと思う。日本の場合は700例が限度と述べられたが、それで全く問題はないと思う。日本の多施設参加の治験の場合には、研究者の水準が高く、検出力がある治験が行われているので、欧米とは違って、問題はないと思っている。

ただし、日本のデータを欧米で利用する際に、2つの問題がある。1つは、日本の製薬企業が欧米の企業と共同の態勢をとらず、孤立して治験を行っていることであり、そのデータを直接採用できないことである。第2は、日本の治験における投与量が、欧米と違うので比較が難しいことである。

もう1つ、安全性の理解であるが、これは日本だけの問題ではなく、副作用の頻度は米国が一番高いという傾向がある。2番目がスカンジナビアと英国であり、東に行くほど低くなる。その理由は、物事のとらえ方、概念の違いとも言えるのかも知れないが、話し合いが必要な重要な問題であると思われる。

【小林】投与量の相違の問題は、大きな論点として残されていると思う。そこで、先ほどの7,000例という治験の規模のことについて、Dr. DARROWの意見を伺いたい。

【DARROW】先ほど説明したように、この膨大な規模というのは、FDAの要求だけではなく、他の多くの要因が絡んだ結果である。例えば、ある国では数種類の比較薬を用いた方が適応が取得しやすいという理由もあるし、フランスでの治験成績を米国に提出する場合には、米国で使用されている抗菌薬を比較薬に加えなければならないという要求もある。

また、医薬品全体に関する、一般的な規制のレベルが高まったという理由もあり、抗菌薬の新薬申請にも影響している。まず、統計解析の面での規制が非常に厳しくなったため、非常に大きな症例数が要求されている。降圧剤などと同様な用量反応試験とか、信頼区間とか、統計学的同等性の証明とか、様々な要求があり、以前のような“A群25例、B群25例、両方とも有効率80%であり、両群に有意差はない”という比較試験成績は、現在では認められない。それゆえ、FDAの「考慮事項」にも統計学的な要求が記述されており、データベースの

症例数の増加に影響している。

【小林】そこで問題なのは、統計ガイドラインが先行しており、それとの整合性を得るためや、その検出能力に合わせるために、症例数が増加することだと思う。

統計学的には、限りなく正しいデータに近づくかも知れないが、それだけを目標とする治験ではなく、もっと効率的な治験ということを、今後、国際的に考えて行くよう提案したい。

【DARROW】今の意見に同意する。判断するのは、統計学者ではなく、臨床医であることを強調したい。

【副島】治験実施ということで、3点で伺いたい。まず、日本の場合には、保険診療の中で治験に参加するため、治験に同意をすることによる患者のメリットは、ほとんど無いと言える。そこで、米国では、患者が治験に同意することによる、経済的あるいは諸々のメリットは、どのようなものであるかという質問である。

次に、治験症例数であるが、例えば、市中肺炎及び院内肺炎を対象とする場合に、FDAでは、何症例ぐらゐを適当と考えるのかという点である。

第3に、厳しい評価を行う場合には、規制が厳しい程実施しやすいのであるが、現在、日米摩擦という現状があり、規制緩和が唱えられている。臨床評価をする場合に、合理的なエンド・ポイントを捉えていけば、症例選択という面では、もう少し基準を緩和することが可能ではないかと思われる。その点で、意見を伺いたい。

【DARROW】最初の質問に対する回答であるが、米国で、患者が治験に参加する動機は、支払を受けることではなく、抗菌薬でも他の薬剤の場合でも、支払は行われていない。大体の患者は保険でカバーされており、外来患者の場合にタクシー代を払うくらいである。

患者に参加してもらうために、説得をしなくてはならないが、我々の米国でも、同じ悩みを抱えている。

【LUMPKIN】2番目の質問であるが、以前は、FDAに対して、必要例数の問い合わせが多かった。しかし、現在は、そのようなアプローチを要求していない。

新しいガイドラインの考え方では、製薬企業が、如何なる仮説を、治験で実証することを希望しているのかにより、必要例数が相違する。通常は、実薬を比較薬とする治験を行うが、その比較薬の有効性のレベルは確立されているものである。そこで製薬企業が、同等以上と証明すれば十分であると考えれば、必要例数を決めるために統計学が役立つわけである。

統計というのは道具であり、その他の道具と同様に、それを用いて決定を下すことが必要である。1人の医師が1人の患者を治療するのであれば、知識を最大限に活かして、その患者にとっての最良の医療を行うことになる。それとは別の次元であるが、規制当局または抗菌薬の専門家という立場から、例えば、ヨーロッパ全域、アメリカ全域、日本全域という集団に対して、特定の抗菌

薬に関する勧告を出すという場合には、やはり統計という道具を用いた上での表明が必要になる。その薬剤について、ここまでの有効性と安全性を保証できると、自信を持って表明するには、統計が役立つ道具であると考えざるを得ない。規制当局だけではなく、一般大衆に対して、薬剤に関して何らかの発言をする際には、統計学は必要不可欠なものであると考える。

【原】先ほど投与量の問題が出されたが、日本人の体重は平均 50 kg 程度であり、外国では少なくとも 70 kg はあると思われる。そこで、外国で採用されている用量を用いると、日本人には相当の副作用が出ることもありうるし、それが適量であるか否かという問題もある。将来、日本のデータを見る場合に、その点をよく考えて評価されることを希望する。

それでは、呼吸器と臨床に関しての討論は、この辺りに止め、細菌学の領域の討論に移る。

微生物学的評価について

司会 上野 一恵

【上野】先ほど、感受性測定法委員会の守殿委員長から、泌尿器科領域の感染症における分離菌の、臨床的なブレイク・ポイントの決め方として、2年間掛けて、大変苦勞してデータを解析し、ROC という新しい分析方法が提示された。これについて、討論を行いたい。

【守殿】この ROC という分析方法については、まだ結論が出ておらず、先ほど発表した以上のことは論議できないので、米国の NCCLS の定めているブレイク・ポイントについて伺いたい。

NCCLS のブレイク・ポイントは、MIC と体内動態に基づいて決められていると聞いているが、臨床的なブレイク・ポイントであると理解して良いのであろうか。また、尿路感染症と呼吸器感染症とを疾患として区別せず、菌種のみで決めているが、その辺についても、意見を伺いたい。

【NORRBY】私は基本的には臨床家であるが、現在は細菌学者という立場であるので、その質問に回答したい。

ブレイク・ポイントというのは、非常に難しい問題であり、ヨーロッパに NCCLS システムを導入したところ、すでにヨーロッパには、10 種類以上のシステムが存在していて、それらが相互に異なっている上に、NCCLS のシステムとも全く異なるものであった。

また、それぞれの国には、異なる現地事情がある。例えば、菌株について、違う方法で分類が行われており、感受性と耐性という定義にも、かなりの相違がある。それらの相違は、細菌学的に見れば非常に大きなことであるが、臨床的に見るならば、非常に小さな差である。

そこで、この数年間のヨーロッパにおける論議では、同類性を考えようということになりつつある。差を強調することよりも、同類性に焦点を当てるような論議が行

われている。

【上野】その他に、この ROC 解析について、助言があれば伺いたい。

【DARROW】ROC 解析というのを初めて知ったが、大変深い印象を受けており、今後の展開が楽しみである。

もちろん、最終的な結論とするには、製薬業界としての様々な意見があると思うが、各種のアプローチがある中で、この ROC という新しいアプローチを用いることにより、ハーモナイゼーションが達成されるかも知れない。学術的に完成することを期待する。

【守殿】ROC 解析について、良い印象を持たれたことはありがたく思うが、我々が最も苦勞していることは、臨床成績との整合性という点であり、難しさがある。

【上野】泌尿器科領域の河田委員長と、アドバイザーの熊澤博士から、意見があれば伺いたい。

【河田】ブレイク・ポイントを規定する因子が、何であるかを考えなくてはならないと思われる。

現在のように、臨床治験の結果からブレイク・ポイントを導き出すのではなく、臨床治験に入る以前にブレイク・ポイントが計算できるようになることが望まれる。

【熊澤】ブレイク・ポイントが抗菌力と体内動態だけで決められて、患者採用基準として最初に設定されることには、個人的に反対である。

臨床的な立場からは、様々な症例で検討した後、臨床成績を見て、将来的な1つの境界を決める、あるいは、次の段階の参考になるブレイク・ポイントを決めることが、本質的に必要なことではないかと考える。

【上野】ブレイク・ポイントについて、基礎領域の立場から、山口教授に意見を伺いたい。

【山口】臨床効果を反映するブレイク・ポイントには、患者の宿主要因が絡んでくるので、非常に難しい問題であると思う。宿主要因の問題のない患者では、ほとんどの薬が有効であり、現在、最も求められている抗菌薬は、非常に複雑な要因を持つ症例に有効な薬剤である。

そこで、患者の compromised の状態により臨床効果が異なることを考えて、本当に臨床に応用できるようなブレイク・ポイントが設定できるものであるのか、意見を伺いたい。

【NORRBY】その通りだと思う。重要ではあるが、残念なことに、非常に難しい問題である。

臨床効果との相関ということでは、それぞれの患者は感染に対する感受性が異なるし、正常な宿主反応という点でも異なる。その意味では、最も理想的な条件は、無顆粒球の患者ということになる。無顆粒球の状態では、何の反応も起こらず、抗菌薬だけで治癒させなければならないので、純粋に抗菌薬の評価ができるわけである。しかし、そのような患者は希少であり、統計に適するような数値が重要だと言われている状況では、これは、ブレイク・ポイントの設定として、現実的な話ではない。

【LUMPKIN】多くの意見が出されたように、ブレイク・ポイントは臨床との相関が重要である。

FDAにおける分析は、臨床的・微生物学的に評価可能な患者の成績をデータベースに入れ、回帰解析によりブレイク・ポイントを検証している。製薬企業が提案したブレイク・ポイントと患者データとを対比して、臨床的にも微生物学的にも裏付けられる相関があるか否かを判定している。

そこで、Dr. NORRBY の意見に同意することは、免疫応答がない患者では、ブレイク・ポイントが低くなるということである。医師は、臨床的に免疫能の助けを借りて患者を治療しているわけであり、免疫能が低下している場合に、抗菌薬をどう評価するのかという点である。

【上野】基礎細菌学の立場から伺いたい。抗感染症薬の目的は、病原体を攻撃することであると思うが、そのためには感染部位にいる病原体を、如何にして検出するかということが重要である。例えば、嫌気性菌の分離率を見ると、国内でも諸外国でも、施設による差が大きい。尿路感染症では、起炎菌が高率に検出されるが、呼吸器感染症、腹腔内感染症、あるいは婦人科感染症などでは、検出が難しい場合が多いと言われている。そこで、如何に優れた分析方法を採用したとしても、その基になる起炎菌のデータの信頼性が重要であると思われるが、米国あるいはヨーロッパでは、集められたデータの基になる検査室の質をどのように評価しながら、抗菌薬の有効性を評価しているかを伺いたい。

【LUMPKIN】我々がデータベースを見る場合に、非常に重視しているのは、検査室の適合性と検査室で働く各人の能力ということである。米国の製薬企業には、申請に際して、検査室に対する国の認定書と、研究者の資格認定に関する書類を添付することが義務づけられている。

【NORRBY】微生物学においては、臨床医も重要な立場にあると考える。

微生物学は検体から始まるが、検体を採取するのは臨

床医である。臨床医が質の悪い検体を提供するならば、微生物学者は検体以上のことはできるわけがなく、質の悪い成績を与えることになる。

【上野】まだ、討論すべきことは沢山あると思われるが、予定の時間も過ぎているので、この国際討論会を終了する。最後に、紺野理事長と松本会長による、本討論会のまとめを伺いたい。

討論会のまとめ

司会 紺野 昌俊
松本 文夫

【紺野】まず、本討論会に参加された諸氏に、感謝の意を表したい。日本化学療法学会は、第43回の総会を迎えたが、このような国際討論会は初めての試みであり、非常に興味深く諸氏の討論を聴いた。

そこで、本日論議された事柄は、さらに煮詰める必要があり、お互いに、さらに論議を重ねなければならないことを痛切に感じた。これからは、日本からも世界に出かけて行くので、このような討論会が、世界の何処かで続けられることを切望する。それが、国際的なハーモナイゼーションに近づく、最良の道であると思う。

本日の討論会で指摘されたことの中には、我々の学会として、日本の意見をまとめる努力が必要な事柄が含まれており、今後、意見がまとめられた段階で、再び討論ができることを楽しみにしたい。

【松本】非常に熱心な討論会を持てたことに感謝する。

国際的なハーモナイゼーションは難しいと聞いていたが、この討論会を通じて確信したことがある。それは、人間性をもって薬剤の開発に当たるということであり、米国でも、ヨーロッパでも、日本でも、世界中どこでも同じであると思う。人間性をもって、不必要なフェンスは積極的に取り払い、優れた抗菌薬の臨床評価が行われることを念願して、この国際討論会のまとめとしたい。

(文責 八木澤守正, 吉田正)