

抗菌薬の臨床試験の問題点

—今後の抗菌薬の臨床試験開発のための(新)抗菌薬臨床評価ガイドライン(案)作成の経緯—

砂川 慶介*・山口 憲三・柴 孝也・小野寺昭一・花谷 勇治・千葉 寛
厚生省厚生科学研究事業「院内感染対策としての抗菌薬の適正使用に関する研究」班 班員

(平成7年11月28日受付・平成7年12月22日受理)

我が国の抗菌薬の臨床試験のガイドラインに関しては、1987年に発表された「抗菌薬の適応のガイドライン」が(案)のまま現在に至り、臨床試験の実施にあたって多くの問題を含んでいる。厚生省の研究班では臨床試験実施上、現在いかなる問題点があるかについて資料を収集し、これらの問題点を解決し、かつすでに発表された欧米の抗菌薬臨床評価のガイドラインとの整合性を考慮に入れたガイドラインを作成することになった。ここでは新しいガイドラインの作成の経緯について、日本と欧米のガイドラインの違い、我が国での臨床試験実施上の問題点、新しいガイドラインはこれらの問題を含めどのような意図で作業が続けられてきたかについて報告する。

Key words: 抗菌薬, 臨床評価, 比較試験, ガイドライン

1982年、我が国では抗菌薬の臨床開発のためのガイドラインである「抗菌薬の適応の標準化に関する研究」が発表され¹⁾、このガイドラインに従って抗菌薬の臨床開発がなされてきた。その後、感染症の種類や原因菌の変貌に伴い、臨床試験の方法や菌の分類を中心としてこのガイドラインをもとに作成された「抗菌薬の適応のガイドライン」(案)が1987年に各界に示された。

この(案)に関して製薬会社や海外からの意見や希望を取り入れて発表の段階となった時点で当時、欧・米で検討中の「抗菌薬のガイドライン」と国際的なハーモナイズを求める声があがり、このガイドラインは正式に発表がなされぬままに(案)の段階のまま現在に至っている。

しかし、我が国の抗菌薬の開発は、この(案)に従って実施されているのが現状である。

その後、我が国では1992年に「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」²⁾、「新医薬品の臨床試験に関する一般指針」³⁾が公表され、海外でも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^{4,5)}、我が国の「抗菌薬臨床評価のガイドライン」の正式な発表が期待されるようになってきた。

1994年、厚生省では適正使用を念頭に置いた「抗菌薬の臨床評価のガイドライン」を2年計画で作成するための研究班を組織することになった。

1994年度は現行のガイドライン(案)について、欧米のガイドラインとの違いや、このガイドラインに従って臨床試験を実施していくうえでの問題点について資料を収集し、1995年度にこの相違点や問題点を踏ま

えて新たに「抗菌薬臨床評価のガイドライン」を作成することになっており、現在、日本化学療法学会のご協力のもとに「抗菌薬臨床評価のガイドライン」が検討されている。

ここでは従来のガイドラインの欧米ガイドラインとの相違や臨床試験実施上の問題点、このガイドラインの作成の経緯を報告する。

1. 欧米のガイドラインとの相違

ヨーロッパのガイドラインはアメリカのガイドラインの草稿を手本に、アメリカからガイドライン作成の担当者を迎えて検討を行ってきたことから、その95%以上が同じ内容であり、ハーモナイズという面での問題はまったくないと考えられるが、我が国の現行ガイドラインは大きく異なっている(Table 1)。

第1は我が国のガイドラインは β -ラクタム薬を中心として記載されており、その内容は非常に簡単であり、「一般ガイドライン」や「統計のガイドライン」と重複している部分の多くは省略されている。

一方、欧米のガイドラインはその対象が抗微生物薬全般となっており、欧米間の大きな違いはHIV感染と臨床微生物の記載の有無の程度である。

第2は欧米のガイドラインは原因菌が検出された症例を対象として、多くの疾患について比較試験が要求されているのに対して、我が国の場合は主軸となる疾患(呼吸器感染症、尿路感染症)での比較試験だけが必須とされている点である。

臨床試験の実施方法に関する記載の日本と欧米の違いについてはTable 2に示す通りである。

第2相については、日本では前期、後期と分け、前

Table 1. Comparison between the guidelines for clinical trials of antibacterial drugs in Japan, the U. S. A. and Europe

日 本	ア メ リ カ	欧 州
β-ラクタム薬が中心	すべての抗感染症薬を対象（HIV除く）	すべての抗感染症薬を対象（HIV含む）
記載内容が簡単である	詳細な記載	詳細な記載
他のガイドラインに記載されている項目は省略されていることが多い		
臨床微生物の項目なし	臨床微生物の項目あり	臨床微生物の項目なし

Table 2. Clinical trials-Differences between Japan, the U. S. A. and Europe

ガイドライン内容	日 本	米（欧）
第二相試験	<p>P II は前期と後期に分ける</p> <p>前期 患者における薬剤の安全性・有効性の漸踏み 臨床で使用される用量と安全性について目安をつける</p> <p>後期 患者における用量設定の検討 有効性・安全性の確認 投与方法・期間の検討 薬剤の特性を知る</p> <p>用量設定は効果の期待できる最小投与量、常用量、最大投与量の3用量で比較（最小の代わりに対照薬でもよい） 比較の試験でもよい 施設は限られた施設（3施設以上） 対象疾患は主軸の感染症を参考に薬剤の適応と考えられる疾患</p> <p>上記に加え多施設のオープン試験</p>	<p>依頼者は担当医と協力し、P II 開始前にプロトコルを FDA に提出</p> <p>P II・III はオーバーラップ</p> <p>複数の疾患で患者を用いた比較試験が必要 プロトコルは少数例で多くの情報が得られるように配慮する 患者は基礎疾患なし（投薬があっても少し） 短期間の副作用の検討 薬効力学や薬物動態のデータも追加</p> <p>比較試験</p> <p>① プラセボ同時対照 ② 用量比較 “ ③ 無処置 “ ④ 有効治療 “ ⑤ 既存対照 “</p> <p>原因菌の確認が必要</p> <p>収集すべき患者の情報に関して詳細な記載あり 組織移行 治療失敗の場合には細菌の検討、耐性機構を調べる</p>
第三相試験	<p>①主軸となる疾患の比較試験 ②主軸以外の比較試験 ③比較試験が困難または行う必要のない疾患のオープントライアル 病巣、周囲の組織の薬剤濃度の検討 ④①、②の疾患に対する補充的なオープン試験 腎機能障害、肝機能障害、病態時の薬物動態を調べる *主軸とは呼吸器疾患群（肺炎・慢性気道感染）、尿路感染症で有用性が確認されれば他は特殊な感染症を除く他の領域における感染症を含め抗菌作用、薬物動態、オープン試験成績を総合的に勘案する 主軸がいつれかしが行われていない場合は各領域の比較試験が必要 ただし、皮膚→耳、眼科不要 外科、産婦人科はいつれかで可</p>	<p>拡大試験 有効性・安全性情報の追加 基礎疾患や併発症のある多数の患者（数百・数千） 多施設での実施が好ましい 無作為比較試験が必要→肺炎、髄膜炎、好中球減少発熱患者 シングル・ウェルコントロール→感染性心内膜炎、淋菌性尿道炎、連鎖球菌性咽頭炎 同じ微生物が原因の場合類似組織での有効性判断は1つの試験に同菌による中耳炎、気管支炎、副鼻腔炎は1つの試験でよい 大腸菌の単純性尿路感染→同菌の全身感染や腹膜炎は不可 必要な試験数は FDA と相談 今までに得られなかった体内動態、薬動学的検査も追加 新生児・幼児・小児・高齢者・肝腎不全・のう胞性線維症の合併の検討 吸収・排泄に関係、薬物相互作用に関係する薬剤投与中の患者での検討</p>
その他の記載		<p>第4相 妊娠可能な女性 新生児・未熟児 高齢者 選択・除外基準 試験薬の投与 細菌学的効果 安全性の評価 最終評価</p>

期の有効性、安全性の漸踏み段階、そして対象を広げた有効性・安全性の検討や用量の設定のための後期の臨床試験となっているが、欧米では第2・3相にあまり明確な区別がなく、複数の疾患で患者を用いた比較試

験を要求している。

また欧米のガイドラインでは、第2相の時期には重症例、基礎疾患や併用薬などに関してのしぼりがあるが、我が国のガイドラインでは明確に記載されていな

い。

第3相は日本と欧米のガイドラインの間でもっとも大きく異なる部分である。

日本では主軸となる疾患（呼吸器および尿路感染症）での比較試験と、薬剤によっては実施する必要があるその他の比較試験ならびに一般臨床試験に分かれている。欧米では有効性・安全性情報を追加する目的で、基礎疾患や併発症を有する患者を含めての試験と対象が広がっており、ここでも多くの疾患での比較試験が要求されている。

また欧米のガイドラインでは、この時期で新生児、小児、高齢者の試験の実施方法についての詳細な記載がなされているが、日本のガイドラインには細かい記載はなされていない。

その他、欧米のガイドラインには記載されているが、我が国のガイドラインには記載がない事項として第4相試験、妊娠可能な女性、選択基準、除外基準、比較試験のためのその他の要因、試験薬の投与、細菌学的効果、最終評価、安全性の評価などがあげられる。

このように日本と欧米のガイドラインの記載には大きな差が見られ、ハーモナイズという点ではまったく心許ないが、現実には実施されている我が国の臨床試験を見るとハーモナイズができる部分も多く見られる。

2. 現行ガイドラインの問題点

現行ガイドラインに従い臨床試験を実施している臨床試験担当医師、抗菌薬開発メーカーの一部の担当者から意見を集めた結果を整理すると Table 3 のようになる。

ガイドライン全体としては、欧米との違いの項でも述べたごとく、現行の日本のガイドラインはβ-ラクタム薬を念頭にしており、その記載内容は非常に簡単であり、行間を読まざるを得ない場合が考えられる。

また、注射剤と経口剤の試験方法についての区別がなされていない。

同じ系統の薬剤での適応を統一するような配慮がなされておらず、発売後臨床の現場で混乱が生じる。

参考のためにセフェム系経口薬の薬剤別適応疾患の比較を Table 4 に示すが、同じような薬剤でありながら取得できた適応には大分差が見られる。

セフェム系注射剤 (Table 5) でも経口剤ほどではないが眼科、耳鼻科、歯科領域に適応のない薬剤が多い。

このような差が認められる原因には、臨床症例数や

Table 3. Problems associated with the guidelines currently in effect

1. 全体
 - β-ラクタム薬が中心である
 - 記載が簡単すぎて判断しにくい部分がある
 - 注射剤と経口剤の区別がなされていない
 - 同系統の薬剤でも適応を統一する配慮がなされていない
2. 臨床試験
 - 施設間差が見られる：基準の作成が必要
 - 診断、重症度、選択、除外、中止
 - 臨床効果判定 細菌効果判定 副作用
 - 適応取得のための条件
 - 疾患の分類が細かい
 - 分類が新しくなった菌に対する配慮がない
 - 分離頻度の少ない菌種の必要例数が多い
3. 用量設定
 - 抗菌薬で用量設定のための試験の必要性
 - 疾患の性格上少量の投与はできない
 - 抗菌力、体内動態から推定ができる
4. 比較試験
 - 呼吸器の比較試験
 - 肺炎と慢性気道感染に分ける必要性
 - 一方だけで同等性が検証された場合の扱い
5. その他
 - 小児科についてのガイドラインの必要性
 - 高齢者についてのガイドラインの必要性
 - 術後感染予防に関するガイドラインの必要性

Table 4. Indications for oral cephalosporins

	Upper respiratory tract infection	Pneumonia	Chronic respiratory tract infection	Urinary tract infection	Dermatological infection	Surgical infection	Orthopedic infection	Gynecological infection	Ophthalmological infection	E. N. T. infection	Dental infection
CEX	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CXD	○	※	※	○	○	※	※	●	○	○	※
CCL	○	○	※	○	○	○	※	※	○	○	○
CFIX	※	○	○	○	※	○	※	※	※	○	※
CFTM-PI	○	○	●	○	※	※	※	●	※	○	○
CPDX-PR	○	○	●	○	○	※	※	●	※	○	※
CXM-AX	●	※	●	●	●	●	※	※	●	●	●
CTM-HE	●	●	●	●	●	●	※	※	●	●	※
CFDN	○	○	※	○	○	○	※	●	●	○	●
CETB	※	※	●	●	※	※	※	※	※	※	※
CEMT-PI	●	●	●	※	※	※	※	※	※	※	※
CDTR-PI	○	○	○	○	○	○	※	●	●	○	●

○ Indicated; ● Indicated only for adult preparations; ※ Not indicated.

CEX: cephalixin, CXD: cefroxadine, CCL: cefaclor, CFIX: cefixime, CFTM-PI: ceftoram pivoxil, CPDX-PR: cefpodoxime proxetil, CXM-AX: cefuroxime axetil, CTM-HE: cefotiam hexetil, CFDN: cefdinir, CETB: cefitbuten, CEMT-PI: cefetamet pivoxil, CDTR-PI: cefditoren pivoxil

Table 5. Indications for injectable cephalosporins

	Septi- cemia	Meningi- tis	Upper respira- tory tract infection	Pneu- monia	Chronic respira- tory tract infection	Urinary tract in- fection	Dema- tological infection	Surgical infection	Ortho- pedic in- fection	Gyneco- logical infection	Ophthal- mological infection	E. N. T. infection	Dental infection
CET	○	※	○	○	※	○	○	○	○	○	○	○	※
CEZ	○	※	○	○	○	○	○	○	○	○	※	○	※
CTM	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	※	○	※
CXM	○	○	※	○	○	○	※	○	※	※	※	※	※
CMD	○	※	※	○	○	○	※	○	※	○	※	※	※
CFX	○	※	※	※	※	○	※	○	※	○	※	※	※
CMZ	○	※	※	○	○	○	※	○	※	○	※	※	○
CTT	○	※	○	○	○	○	※	○	※	○	※	※	※
CBPZ	○	※	※	○	○	○	※	○	※	○	※	※	※
CMNX	○	※	○	○	○	○	※	○	※	○	※	※	※
CMX	○	○	※	○	○	○	※	○	※	○	※	※	※
CPZ	○	○	※	○	○	○	○	○	※	○	※	※	※
CZX	○	○	※	○	○	○	※	○	※	○	※	※	※
CTX	○	○	※	○	○	○	※	○	※	○	※	※	※
CPM	○	○	○	○	○	○	※	○	※	○	※	※	※
CAZ	○	○	○	○	○	○	※	○	※	○	※	○	※
CTRX	○	○	○	○	○	○	※	○	※	○	○	○	○
CPIZ	○	※	○	○	○	○	※	○	※	○	※	※	※
CDZM	○	○	○	○	○	○	※	○	※	○	※	○	※
CPR	○	○	○	○	○	○	○	○	※	○	※	※	※
CFPM	○	※	※	○	○	○	○	○	※	○	※	○	※
CZOP	○	※	※	○	○	○	※	○	※	○	○	○	※
LMOX	○	○	※	○	○	○	※	○	※	○	※	※	※
FMOX	○	※	○	※	○	○	※	○	※	○	※	○	※
CFS	○	※	※	○	○	○	※	○	※	※	○	○	※

○ Indicated; ※ Not indicated; Upper respiratory tract infection: tonsillitis and pharyngitis; indications for topical drugs are excluded.

CET: cephalothin, CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, CXM: cefuroxime, CMD: cefamandole, CFX: cefoxitin, CMZ: cefmetazole, CTT: cefotetan, CBPZ: cefbuperazone, CMNX: cefminox, CMX: cefmenoxime, CPZ: cefoperazone, CZX: ceftizoxime, CTX: cefotaxime, CPM: cefpiramide, CAZ: ceftazidime, CTRX: ceftriaxone, CPIZ: cefpimizole, CDZM: cefodizime, CPR: cefpirome, CFPM: cefepime, CZOP: ceftazopran, LMOX: latamoxef, FMOX: flomoxef, CFS: cefsulodin

検出菌数の不足や比較試験にあたり選択した対照薬の有する適応の差が考えられるが、市販後での臨床現場での混乱を考えるとできる限り統一されることが望ましい。

臨床試験の実施のうえでは、各種の判断の基準がないために施設間に差が見られる試験がある。

また適応取得のための条件が細かすぎる、厳しいなどの意見も見られた。

第2相の用量設定試験については、開発のメーカーの間でも試験に対する考え方が大きく違っており、抗菌力と体内動態から臨床用量の推定が可能な抗菌薬で用量設定試験が必要かとの疑問が多かった。

用量設定試験での常用量と高用量の有効率の成績を抗生物質学術協議会の八木澤先生がまとめられたものを Fig. 1 に示した。

β -ラクタム系注射剤、経口剤、ニューキノロン薬で常用量（臨床有効用量）と高用量で臨床効果を比較した場合に、必ずしも高用量の方が良い成績となるとは限らないことがわかる。

第3相の主軸の比較試験では呼吸器では肺炎と慢気の2つの試験を実施する必要があるのか？。2つの試験のうち一方の試験だけで同等性が検証された場合の扱いはどうするのかなどの疑問が示された。

過去5年間に公表された β -ラクタム薬ならびにニューキノロン薬の比較試験の成績について⁶⁻⁵⁴⁾、有効率の比較、ならびに信頼区間による同等性の検証をしたところ (Fig. 2)、肺炎は1群44~105例で実施されており、有効率の数字の面では新しい治験薬が必ずしも良いという成績ではない。慢気は1群56~120例、尿路は1群61~162例であり、治験薬の方が数字の面では優れているという場合が多いという成績であった。

同等性の検証ではこれらの症例数では2試験を除いて治験薬の方が有効率が高いと同等性が検証された。

治験薬の有効率が対照薬よりも高かったが同等性検証ができなかったのは慢気の注射剤、経口剤各1試験で、注射剤の場合は有効率が85%前後で症例数が治験薬66、対照薬71例、経口剤の場合有効率が71%台で治験薬71、対照薬74例と症例数が少なかったための

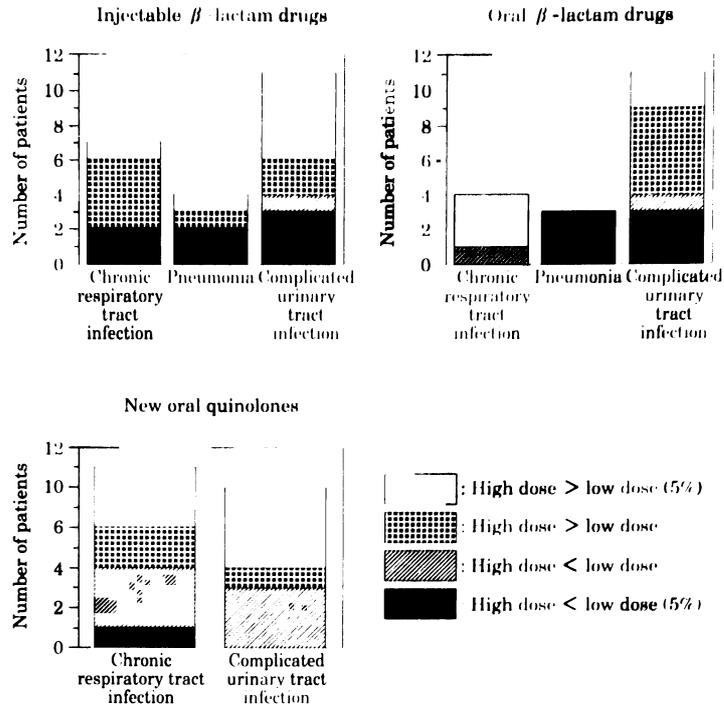


Fig. 1. Results of dose-finding studies.

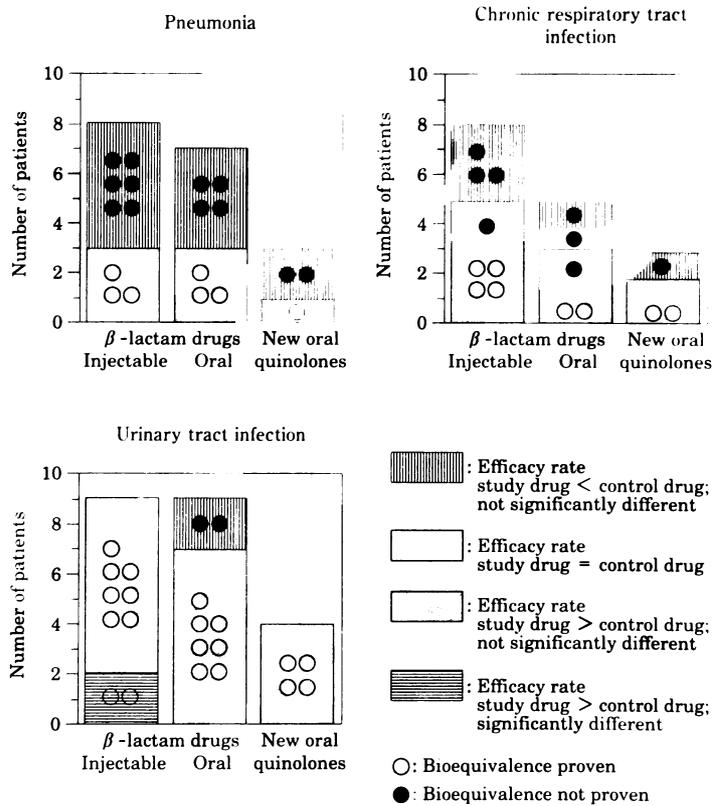


Fig. 2. Results of comparative studies (efficacy rate).

結果であった。

なお後解析とはなるが、肺炎と慢性呼吸器疾患の二次感染の試験成績で対照薬および用量が同じであった試験について両方の試験成績を合わせた成績で対照薬

との同等性を検証すると、同等性の検証ができなかった試験の約半数が証明される結果であり、今後の比較試験の方法に適応すべきであると考えられた (Fig. 3)。

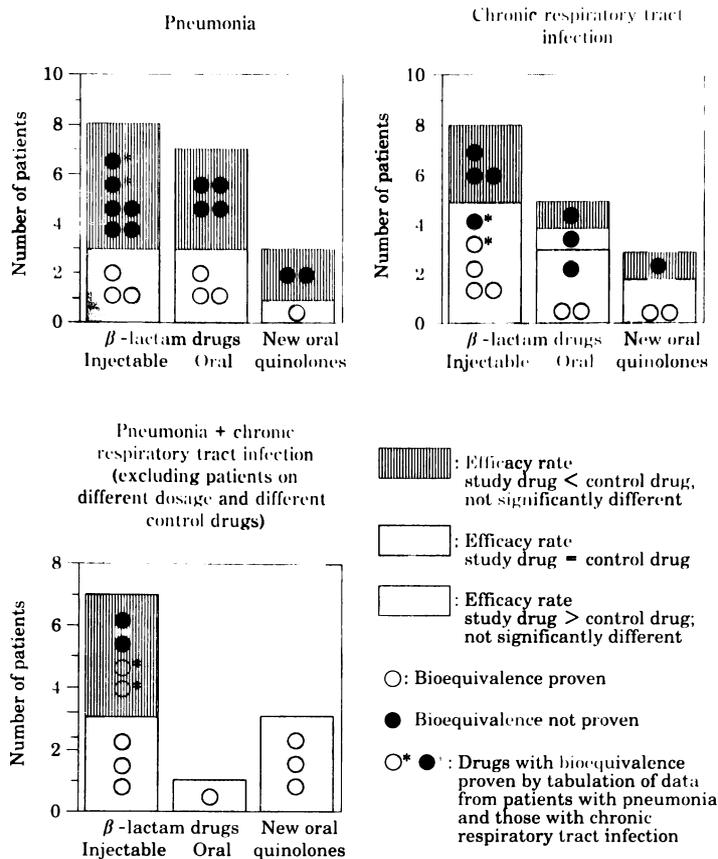


Fig. 3. Results of comparative studies (efficacy rate).

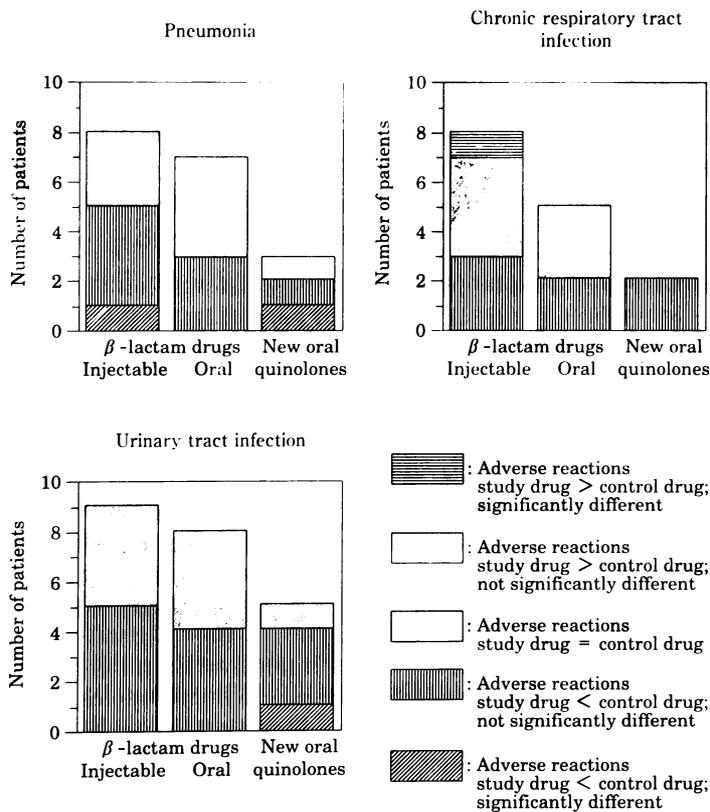


Fig. 4. Results of comparative studies (adverse reactions).

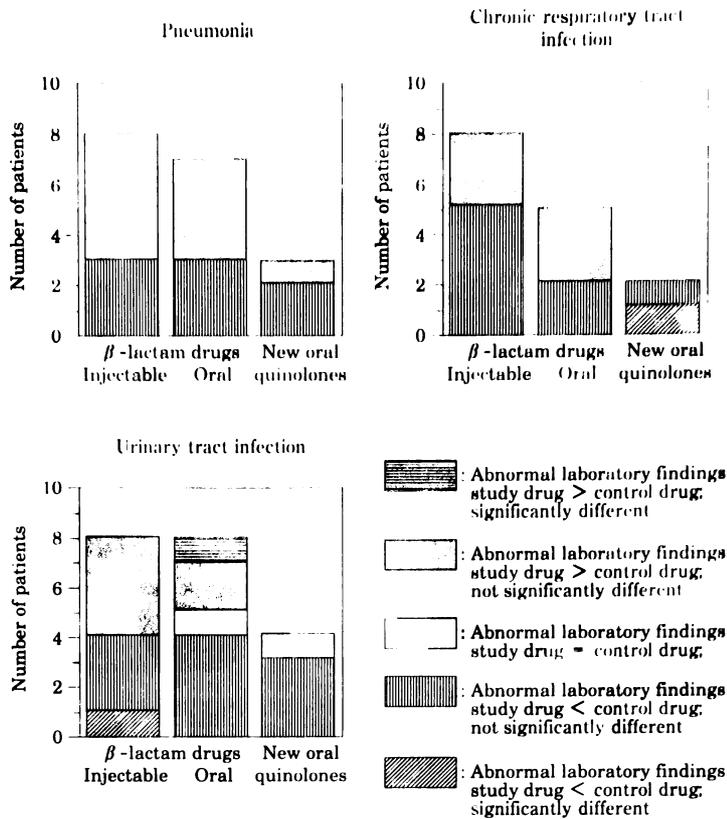


Fig. 5. Results of comparative studies (abnormal laboratory findings).

同様に副作用、臨床検査値異常についてまとめたところ (Figs. 4, 5)、治験薬が安全性の面で改良がなされてることを証明することがいかに困難であるかということが判明した。

その他の問題点としては現行のガイドラインでは小児、高齢者についての記載がないということであり、小児についての臨床試験実施の時期や方法についての明確な記載がないために従来通りに試験を行い、申請する段階で小児の臨床試験成績の扱いに混乱が生じたことが問題とされている。

3. 「抗菌薬臨床評価のガイドライン」(案)の解説

厚生省厚生科学研究事業「院内感染対策としての抗菌薬の適正使用に関する研究」班では懸案となっていた欧米との相違や臨床試験実施上の問題を解決した抗菌薬のガイドラインの作成について平成6年度から作業にとりかかり、日本化学療法学会のご援助、臨床試験実施医師や抗菌薬に関わりの深い製薬会社の担当者の協力で新しいガイドライン作成に関して作業を続けている。

「抗菌薬臨床評価のガイドライン」に関しては欧米との相違、現行ガイドラインの問題点を踏まえ、本年3月に最初の私案を作成し、各方面のご意見に従って改訂を重ね、平成7年5月27日には化学療法学会の臨床試験に関わりの深い先生方への経過説明会を開催してご意見を求め、その後も改訂を重ね、現在改訂17版に

至っている。

この内容は、欧米のガイドラインとの整合性を考慮して、我が国の現行のガイドラインに記載のない部分については、現状を踏まえてできるだけ欧米のガイドラインの記載に沿うように追加したものである (Table 6)。

問題点の全体としてあげられた点については特定の耐性菌用薬剤や特殊のスペクトラムの薬剤を除いたすべての抗菌薬を対象とし、できるだけ誤解のないように具体的に記載した。

また注射剤と経口剤の試験を区別し、同系統の薬剤ではできるだけ統一した適応がとれるように配慮するとともに、必要最低疾患数を明示した。

臨床試験の実施にあたっては、選択、除外、中止基準を記載し、その他の判定基準は実施計画書に記載するように求め、施設間の差をできるかぎり少なくするようにした。

適応疾患・菌種の取得については、疾患や菌種の分類の整理を新たに行い、発生頻度の少ない疾患や分離頻度の少ない菌種についての扱いを新たに設けた。

第2相では欧米と同様に対象患者の条件について新たに追加し、用量設定については用量検討試験として推定用量の確認の試験という扱いにした。

第3相の比較試験については呼吸器感染の臨床試験方法に関しての記載を追加した。

Table 6. Revisions to be made to the new guidelines

1. 全体
 - 特定の耐性菌用薬剤や特殊のスペクトラムの薬剤を除いたすべての抗菌薬が対象記載をより詳細にした
 - 「抗菌薬の臨床試験に関して心がけるべき事項」
 - 「呼吸器感染症の臨床試験実施方法」
 - を別添として添付
 - 注射剤と経口剤の試験方法を記載
 - 同系統の薬剤の適応を統一するため必須疾患、最低治験例数を明記
2. 臨床試験
 - 施設間差を防ぐための基準の作成を明記
 - 診断、重症度、選択、除外、中止
 - 臨床効果判定 細菌効果判定 副作用
 - 適応取得のための条件
 - 臨床例がまれな疾患の明示
 - 臨床で分離される頻度の少ない菌種の扱いを記載
 - 適応菌属・菌種名を新たに作成
3. 用量設定
 - 抗菌薬では用量検討試験に変更
4. 比較試験
 - 呼吸器の比較試験
 - 肺炎と慢性気道感染に分ける必要性
 - 一方だけで同等性が検証された場合の扱い
5. その他
 - 小児科についてのガイドラインを追記
 - 高齢者についてのガイドラインを追記
 - 術後感染予防に関するガイドラインを追記

この他に小児、高齢者の臨床試験についても治験開始の時期や試験の実施方法を詳細に記載することとした。

また「抗菌薬臨床試験に際して心がける事項」、「小児科領域の臨床試験」、「呼吸器感染症」、「術後感染予防・周術期感染発症阻止」についても別添として追加記載した。

このガイドライン (案) は今後厚生省をはじめ各方面の意見を反映させてさらに検討を重ねて改訂していく、平成 8 年 3 月に最終案を発表する予定である。

以上、「新薬臨床評価ガイドライン」(案) 作成の経過ならびにその内容の一部について紹介した。

文 献

- 1) 桑原章吾, 他: 抗菌薬の適応の標準化に関する研究. 医薬品研究 13: 826~833, 1982
- 2) 内藤周幸, 他: 臨床試験の統計解析に関するガイドライン. 新薬臨床評価ガイドライン 1994 (日本公定書協会編), p 36~59, 薬事日報社, 東京, 1994
- 3) 内藤周幸, 麻生芳郎, 大沢仲昭, 大森義仁, 紺野昌俊, 清水直容, 鈴木徳治, 春見建一: 新医薬品の臨床評価に関する一般指針. 新薬臨床評価ガイドライン 1994 (日本公定書協会編), p 12~28, 薬事日報社, 東京, 1994
- 4) Beam T R, Gilbert D N, Kunin C M: Guidelines for the evaluation of anti-infective drug products. Clin Infect Dis 15 (Suppl 1), 1992.
- 5) European Society of Clinical microbiology and Infectious Diseases: European Guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drug products 1993
- 6) 柴 孝也, 他: 細菌性肺炎に対する CS-807 と cefaclor の薬効比較試験成績. 感染症学雑誌 62: 973~998, 1988
- 7) 柴 孝也, 他: 慢性気道感染症に対する CS-807 と cefaclor の薬効比較試験成績. 感染症学雑誌 62: 1166~1191, 1988
- 8) 尾形信雄, 他: 複雑性尿路感染症に対する CS-807 と cephalexin 複粒の二重盲検法による比較試験. 西日本泌尿器科 50: 2077~2098, 1988
- 9) 齋藤 厚, 他: Cefotiam hexetil の細菌性肺炎に対する臨床評価 - Cefaclor を対照薬とした二重盲検比較試験 -. Chemotherapy 37: 59~83, 1989
- 10) 尾形信雄, 他: 複雑性尿路感染症に対する SCE-2787 と cefaclor の二重盲検法による比較試験. 西日本泌尿器科 50: 1423~1439, 1988
- 11) 武部和夫, 他: 呼吸器感染症に対する Cefodizime (CDZM) と Cefotaxime (CTX) の薬効比較. 感染症学雑誌 63: 318~351, 1989
- 12) 熊澤浄一, 他: 複雑性尿路感染症に対する Cefodizime (CDZM) と Cefotaxime (CTX) の効果の比較. 西日本泌尿器科 50: 2129~2151, 1988
- 13) 原 耕平, 他: 呼吸器感染症に対する Cefdinir と Cefaclor の薬効比較試験成績. Chemotherapy 37 (S-2): 634~659, 1989
- 14) 河田幸道, 他: 複雑性尿路感染症に対する Cefdinir と Cefaclor の比較検討. Chemotherapy 37: 893~914, 1989
- 15) 那須 勝, 他: 慢性気道感染症に対する 7432-S (Ceftibuten) と Cefaclor の二重盲検比較試験. Chemotherapy 37 (S-1): 634~659, 1989
- 16) 熊澤浄一, 他: 複雑性尿路感染症に対する Ceftibuten と Cefaclor の二重盲検法による比較試験. 西日本泌尿器科 52: 921~937, 1990
- 17) 松本文夫, 他: 細菌性肺炎に対する cefetamet pivoxil の二重盲検比較試験. Chemotherapy 39: 864~882, 1991
- 18) 松本文夫, 他: 慢性気道感染症に対する cefetamet pivoxil の二重盲検比較試験. Chemotherapy 39: 844~863, 1991
- 19) 大森弘之, 他: 複雑性尿路感染症に対する cefetamet pivoxil と cefixime の比較検討. 西日本泌尿器科 53: 119~135, 1991
- 20) 福島林造, 他: 細菌性肺炎に対する sparfloxacin (SPFX) と ofloxacin (OFLX) の薬効比較試験成績. Chemotherapy 39: 429~453, 1991
- 21) 副島林造, 他: 慢性気道感染症に対する sparfloxacin (SPFX) と ofloxacin (OFLX) の薬効比較試験成績. Chemotherapy 39: 405~428, 1991
- 22) 河田幸道, 他: 複雑性尿路感染症に対する sparfloxacin と enoxacin の比較検討. Chemotherapy 39: 571~588, 1991
- 23) 原 耕平, 他: 呼吸器感染症に対する fleroxacin と ofloxacin の二重盲検比較試験. Chemotherapy 39: 467~499, 1991
- 24) 河田幸道, 他: 複雑性尿路感染症に対する Fleroxacin と Ofloxacin の比較検討. Chemotherapy 38: 571~590, 1990
- 25) 原 耕平, 他: 細菌性肺炎に対する panipenem/betamipron と imipenem/cilastatin の薬効比較試験. Chemotherapy 40: 509~531, 1992

- 26) 原 耕平, 他: 慢性気道感染症に対する panipenem/betamipron と imipenem/cilastatin の薬効比較試験。Chemotherapy 40: 613~637, 1992
- 27) 熊澤浄一, 他: 複雑性尿路感染症に対する panipenem/betamipron と imipenem/cilastatin の臨床第三相比較試験。Chemotherapy 40: 230~248, 1992
- 28) 柴 孝也, 他: 細菌性肺炎に対する cefditoren pivoxyl と cefteram pivoxyl の薬効比較試験。Chemotherapy 40: 1472~1498, 1992
- 29) 柴 孝也, 他: 慢性気道感染症に対する cefditoren pivoxyl と cefteram pivoxyl の薬効比較試験。Chemotherapy 40: 1499~1528, 1992
- 30) 荒川創一, 他: 複雑性尿路感染症に対する cefditoren pivoxyl と cefteram pivoxyl の二重盲検比較試験。西日本泌尿器科 54: 1418~1434, 1992
- 31) 斎藤 厚, 他: 細菌性肺炎に対する cefepim (CFPM) と ceftazidime の薬効比較試験。感染症学雑誌 66: 859~885, 1992
- 32) 斎藤 厚, 他: 慢性気道感染症に対する cefepim (CFPM) と ceftazidime の薬効比較試験。感染症学雑誌 66: 886~908, 1992
- 33) 熊澤浄一, 他: 複雑性尿路感染症に対する Cefepim と ceftazidime の比較試験。西日本泌尿器科 54: 970~985, 1992
- 34) 原 耕平, 他: 細菌性肺炎に対する meropenem と imipenem/cilastatin の薬効比較試験。Chemotherapy 40: 1343~1364, 1992
- 35) 原 耕平, 他: 慢性気道感染症に対する meropenem と imipenem/cilastatin の薬効比較試験。Chemotherapy 40: 1426~1450, 1992
- 36) 熊澤浄一, 他: 複雑性尿路感染症に対する meropenem の臨床評価 - Imipenem/cilastatin を対照とした二重盲検比較試験 -。西日本泌尿器科 54: 954~969, 1992
- 37) 小林宏行, 他: 細菌性肺炎に対する ceftazidime と ceftazidime の臨床的有用性に関する比較試験。Chemotherapy 41: 963~988, 1993
- 38) 小林宏行, 他: 慢性気道感染症に対する ceftazidime と ceftazidime の臨床的有用性に関する比較試験。Chemotherapy 41: 989~1017, 1993
- 39) 守殿貞夫, 他: 複雑性尿路感染症に対する ceftazidime と ceftazidime の臨床的有用性に関する比較試験。西日本泌尿器科 55: 966~985, 1993
- 40) 大泉耕太郎, 他: 細菌性肺炎に対する BMY-28100 と Cefaclor の二重盲検法による臨床評価比較。Jap. J. Antibiotic. 43: 1914~1947, 1990
- 41) 熊澤浄一, 他: 複雑性尿路感染症に対する BMY-28100 とセファクロールの二重盲検比較試験。西日本泌尿器科 52: 1114~1127, 1990
- 42) 原 耕平, 他: 細菌性肺炎に対する cefclidin と ceftazidime の薬効比較試験。Chemotherapy 41: 78~103, 1993
- 43) 原 耕平, 他: 慢性呼吸器感染症に対する cefclidin と ceftazidime の薬効比較試験。Chemotherapy 41: 104~127, 1993
- 44) 熊澤浄一, 他: 複雑性尿路感染症に対する cefclidin と ceftazidime の比較試験。西日本泌尿器科 54: 1435~1460, 1992
- 45) 熊澤浄一, 他: 複雑性尿路感染症に対する temafloxacin と ofloxacin の二重盲検法による比較試験。Chemotherapy 41: 593~608, 1993
- 46) 斎藤 厚, 他: 細菌性肺炎に対する SY 5555 と cefotiam hexetil の薬効比較試験。Chemotherapy 42: 616~638, 1994
- 47) 荒川創一, 他: 複雑性尿路感染症に対する SY 5555 と cefotiam hexetil の二重盲検比較試験。西日本泌尿器科 56: 300~319, 1994
- 48) 熊澤浄一, 他: 複雑性尿路感染症に対する Tazobactam/Piperacillin (TAZ/PIPC) と Piperacillin (PIPC) の比較試験。西日本泌尿器科 57: 360~383, 1995
- 49) 松本文夫, 他: 細菌性肺炎に対する biapenem と imipenem/cilastatin の臨床的有用性に関する比較試験。日化療会誌 43: 41~62, 1995
- 50) 松本文夫, 他: 慢性気道感染症に対する biapenem と imipenem/cilastatin の臨床的有用性に関する比較試験。日化療会誌 43: 63~84, 1995
- 51) 河田幸道, 他: 複雑性尿路感染症に対する biapenem と imipenem/cilastatin の比較試験。Chemotherapy 42: 1368~1384, 1994
- 52) 副島林造, 他: 細菌性肺炎に対する cefoselis と ceftazidime の薬効比較試験。日化療会誌 43: 421~435, 1995
- 53) 副島林造, 他: 慢性気道感染症に対する cefoselis と ceftazidime の薬効比較試験。日化療会誌 43: 436~450, 1995
- 54) 河田幸道, 他: 複雑性尿路感染症に対する FK 037 と ceftazidime の薬効比較試験。Chemotherapy 42: 1176~1193, 1994

Problems encountered in clinical trials of antibacterial drugs

History of the development of (draft) (new) guidelines for clinical assessment of antibacterial drugs intended for use in future clinical trials and development of antibacterial drugs

Keisuke Sunakawa, Keizo Yamaguchi, Koya Shiba, Shoichi Onodera,
Yuji Hanatani and Kan Chiba

Group for "Research on Adequate Use of Antibacterial Drugs as Measures to Counteract Nosocomial Infection", Welfare Scientific Research Project, Ministry of Health and Welfare, Japan

The (draft) "Guidelines for Indications for Antibacterial Drugs" published in 1987 have since been in effect as the guidelines for clinical trials of antibacterial drugs in Japan, and are associated with a variety of problems in conducting such clinical trials. The Guidelines Research Group organized by the Ministry of Health and Industry, Japan, for deliberating on the guidelines, decided to initially collect data relating to the problems associated with the currently enforced guidelines for clinical trials of antibacterial drugs in Japan, and then to compile new guidelines aimed at resolving the problems and taking into account consistency with similar guidelines already published for clinical evaluation of antibacterial drugs in Europe and the U. S. A. This paper describes the history of the new guideline compilation with particular reference to differences between the guidelines in effect in Japan and those used in Europe and the U. S. A., the problems encountered in conducting such clinical trials in Japan, and the goals with which the compilation of the new guidelines has heretofore been carried out, including resolution of the aforementioned problems.