

日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会 呼吸器系委員会報告（1996年）

—抗菌薬の臨床評価に関する一般指針（案）—

はじめに

日本化学療法学会の特別委員会「抗菌薬臨床評価法制定委員会」は平成5年（1993年）の第41回本学会総会時に紺野理事長の諮問機関として発足し、その中の呼吸器系委員会委員は平成5年8月に委嘱されました。この委員会の目的は呼吸器感染症における抗菌薬の薬効評価を含めた臨床評価法を制定する事でありましたが、まづ総論的な臨床評価に関する一般指針を作成し、次いで呼吸器感染症における作業を行うことと致しました。本稿は前者についての報告書であります。

1992年米国のIDSA（米国感染症学会）による抗微生物薬の臨床評価に関する一般指針（General Guidelines for the Clinical Evaluation on Anti-infective Drug Products）が Clinical Infectious Diseases, Vol 15, Suppl. 1 に掲載され、1993年の第41回本学会総会では抗菌薬の臨床評価に関する国際的ハーモナイゼーションを目指した特別シンポジウムが組まれました。その時の討議資料としてIDSAの一般指針が翻訳・配布され、米国の最近の状況、ヨーロッパの現状、臨床評価の国際化に何が必要かなどが討議されました。

この様な流れの中で発足した本委員会は国際的ハーモナイゼーションを念頭に、IDSAの指針を基本として「抗菌薬の臨床評価に関する一般指針（案）」を作製する事になりました。作業中の1994年、本学会で検討が終了したβ-ラクタム系薬3剤の承認に関して、第42回本学会総会において緊急討議会が開催され、また、1995年度厚生省科学研究費による新しい「抗菌薬臨床評価のガイドライン」（主任研究者：砂川慶介）作製がはじまり、本指針はこれらに大きな影響を受けています。1995年6月の第43回本学会総会では国際シンポジウム「抗菌薬臨床評価の国際ハーモナイゼーション：Efforts on International Harmonization of Criteria for Clinical Evaluation of Antimicrobial Drugs」が開催され、本委員会からの中間報告も行われました（日化療会誌，43（7）：704，1995）。

この「抗菌薬の臨床評価に関する一般指針（案）」はこの様な経緯の中で検討され、作製されたものであります。この案は一年間の猶予の後、本学会の正式の指針として決定される予定ですので、会員各位からの多数の忌憚のないご意見をお待ち致しております。ご意見は学会本部へ1997年4月30日までに文書でご連絡下さい。委員会では必要に応じて、修正を加え本学会誌に公告する予定です。

委員長：齋藤 厚（琉球大学医学部第一内科）

委員：三木 文雄（多根病院内科）

大泉 耕太郎（久留米大学医学部第一内科）

力富 直人（長崎大学熱研内科）

渡辺 彰（東北大学加齢医学研究所内科）

古賀 宏延（長崎大学医学部第二内科）

二 木 芳 人 (川崎医科大学呼吸器内科)
草 野 展 周 (琉球大学医学部第一内科)

[宛先] 〒141

東京都品川区上大崎 2-20-8

日本化学療法学会事務局

抗菌薬臨床評価法制定委員会

呼吸器系委員会

TEL: 03-3493-7129

I. 序 論

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、これまで行われてきているのが現状である。

一方、医薬品の臨床試験が倫理的な配慮のもとに、科学的に適正に実施されるよう、臨床試験に携わる医療機関、医師、製薬企業等が守らなければならない基本的なルールを規定した「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（good clinical practice: GCP）」が1989年10月厚生省により公示され、治験を実施する医療機関には治験審査委員会（米国では institutional review board: IRB）の設置が義務づけられた。このGCPは現在、米国をはじめヨーロッパ先進国でも公表され実施されている。

さらに、すぐれた医薬品の迅速な開発は世界の患者が等しく待ち望んでいることであり、新たに開発された医薬品に対する国際的アクセスをより迅速なものとするのが広く求められる状況から、厚生省は「日米欧三極の新医薬品の承認審査に必要なデータの調和をはかり、臨床試験や動物実験等の不必要な繰り返しを防ぎ、承認審査の迅速化および医薬品の研究開発を促進することにより、すぐれた医薬品を迅速に世界の患者のもとに届けること」を目的に、1991年日欧米三極による医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議（ICH: international conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use）を開催した。これは従来日米欧における試験方法のガイドラインが異なっているために、重複して行われていた試験を、同一の試験方法により無駄な試験をなくそうとするものであり、臨床評価の国際的ハーモナイゼーションである。第三回会議は1995年11月横浜で開催された。

このような一連の動向を視野に入れた新しい「抗菌薬臨床評価ガイドライン」の作製が、厚生省厚生科学研究事業（班長：砂川慶介）として開始され、二年間の作業の後1996年5月公表された。この新しいガイドラインは1992年に発表された米国の「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」とこれに準じたヨーロッパのガイドラインを詳細に検討し、国際的ハーモナイゼーションを考慮して、可能な限り欧米のガイドラインとの整合性が追求されているものである。今後のわが国における臨床試験はこのガイドラインに従ってなされることとなる。

以上のような、新薬の臨床試験における近年の世界的動向に鑑み、これらに連動した日本化学療法学会としての国際的にも調和のとれた抗微生物薬の臨床評価の指針を作製することは極めて重要なことであり、学会の使命でもあらうと考えられる。そこで、1994年学会としての委員会が組織され、この指針が作成されることとなった。

本指針においては抗微生物薬の臨床評価における全般的な原則が述べられ、試験薬の安全性と有効性に関するデータを得るためのプロセスが概説されている。この指針の中では、細菌、真菌、マイコプラズマ、クラミジア等によって惹起される感染症治療のためにヒトに全身的に投与される抗微生物薬の臨床評価に関して述べ、ウイルス、原虫、寄生虫などの特殊な微生物を対象とした医薬品に関しては言及していない。また、当然のことながら、可能な限り欧米のガイドラインとの整合性が計られているものである。

II. 抗微生物薬と他の医薬品との相違点

感染症の治療は、他の疾患の治療とは異なっている面が多い。その相違には次の様な事柄が含まれる。

- ① 抗微生物薬は病原微生物に直接的に影響し、発育を阻害したり、微生物を殺すことができる。
- ② 感染症を惹起する病原微生物は分離同定が可能である。
- ③ 多くの病原微生物に対する臨床効果は *in vitro* 感受性試験と作用機序、薬物動態、薬動力学的活性に関する知識からかなり確実に予測できる。
- ④ 体液中及び組織内における抗微生物薬の活性濃度が化学的方法のみならず生物学的方法により経時的に測定できる。
- ⑤ 抗微生物薬は正常細菌叢にも変化を与え、腸管及び皮膚に常在する微生物のエコロジーまた栄養、代謝を変化させることがある。そのため抗微生物薬で治療された患者は新しい微生物による抗生物質関連腸炎、カンジダ症あるいは腸内微生物による感染など続発的な感染症を受けやすくなる。
- ⑥ 微生物は突然変異、形質導入、遺伝物質の伝達あるいは遺伝子誘導によって抗微生物薬に耐性になりうる。抗微生物薬の投与療が長期化すれば益々このような結果がおこる。耐性菌の出現を防ぐ方法として併用療法や β -ラクタマーゼ阻害剤の併用などが行われる。
- ⑦ 耐性の微生物は抗微生物薬で治療をうけている患者から他のヒトに伝播することがある。
- ⑧ 抗微生物薬は血液凝固に変化を及ぼす働きがある。N-メチルチオテトラゾール基をもつ化合物は、プロロンビンの合成を阻害しうる。ある種の広域ペニシリンやセファロスポリンは血小板凝集に影響するし、また稀であるが腸内細菌叢を変化させる抗微生物薬は抗血液凝固薬の作用を増大させうる。

III. 前臨床試験

前臨床試験は医薬品がヒトに使用される前に検討されるべき *in vitro* 及び *in vivo* での検討を指す。どの程度まで前臨床試験を実施する必要があるかということは、試験薬及び関連医薬品について既存の情報などの程度あるかによる。

A. 目的

新規の抗微生物薬に関する安全性と有効性は臨床試験で検討されなければならない。

しかしながら、抗微生物薬はヒトに使用される前に適切な *in vitro* 及び動物での試験を経なければならない。実験モデルを通して医薬品の微生物に対する生物活性や薬理学的性質、毒性とヒトの感染症に使用した場合の効果の予測に関して重要な知見が得られる。

In vitro 試験において得られる情報としては以下のものがある。

- ① *In vitro* で標的とする微生物に対する抗微生物活性を証明する。
- ② 抗微生物活性の判定に影響を与える可能性のある培養条件を検討する。
- ③ 他の抗微生物薬との相互作用（相乗、相加または拮抗作用）を解明する。
- ④ 作用機序と耐性菌出現の可能性に関する知見を得る。
- ⑤ 毒性の機序についての知見を得る。
- ⑥ 特殊毒性（例えば骨髄検査での細胞毒性）を調べる。

動物での試験は適切な指針にもとづき、下記の目標を達成するようにデザインする。

- ① 薬剤を投与した場合の臓器または病巣に対する効果及び毒性について予備的な知見を得る。
- ② 抗微生物薬の薬理学的性質を理解する。
- ③ ヒトの投与計画に関する予備的な知見を得る。
- ④ 一般的あるいは特別な感染症に対する抗微生物薬の効果を検討する。
- ⑤ *In vitro* の方法では適切に判定できない抗微生物薬の感染症治療における有効性を評価する。

B. *In vitro* における抗微生物薬の評価

抗微生物薬の最初の評価として *in vitro* 試験は重用である。この章で概略が述べられている試験内容の一部については日本化学療法学会で規定されているのでそれに従う。

1. 抗微生物薬のスペクトラム

新しい抗微生物薬の活性は種々の細菌類、例えばグラム陽性菌、グラム陰性菌、好気性菌、通性嫌気性菌、偏性嫌気性菌など多くの細菌に対して測定されるべきである。地域病院、教育病院、その他の病院の外来や入院患者から得られた最近の分離株がこの試験に供されるべきである。臨床分離株が収集されるときは同じ患者から繰り返し採取するべきでない。その他考慮すべき微生物はマイコプラズマ、クラミジアなどである。測定に際して、比較の対象として最近承認された医薬品、特に同じ分類に属する抗微生物薬と比較すべきである。

2. 最小発育阻止濃度

最小発育阻止濃度 (minimal inhibitory concentration: MIC) はある一定時間、特定の微生物の増殖を *in vitro* において阻止する薬剤濃度の中で最も低い値と定義される。培地や培養条件は標準化しなければならない。細菌の増殖は接種時の菌数や培地の化学的組成、物理的条件 (固形培地か液体培地)、pH、浸透圧、イオン強度、陽イオンや発育因子の濃度に影響される。環境条件、例えば温度、ガス分圧、湿度も発育に影響する。*In vitro* 感受性試験の結果は個々の菌種や亜種に分けて分析すべきで、成績の表現法は50%の菌株の発育を抑制する濃度 (MIC₅₀, MIC₅₀)、80%や90%の菌株の発育を抑制する濃度 (MIC₈₀)、また MIC の幾何平均や範囲も有益な情報である。

3. 最小殺微生物濃度

最小殺微生物濃度 (minimal cidal concentration) とは接種された微生物の生存数を一定の時間において減少させることの出来る抗微生物薬濃度の中で最も低い濃度と定義される。これは微生物の種類により表現法が異なり、例えば抗微生物薬の最小殺菌濃度 (minimal bactericidal concentration: MBC) と表現される。測定条件は MIC の如く標準化がする。

4. Postantibiotic (anti-infective) effect

Postantibiotic effect (PAE) は MIC 以下に薬剤濃度が減少してから微生物が再び対数的増殖を

開始するまでの時間をいう。PAEは薬剤で処理された微生物が薬剤を除去された直後から10倍（1 log）増殖するのに必要な時間から、薬剤処理を受けていない微生物が同じく10倍（1 log）増殖するのに必要な時間の差と定義される。PAEは微生物が暴露された抗微生物薬の濃度と時間に影響される。試験の条件は一定にすることが必要である。PAEの概念は細胞外と細胞内の両者に適応できる。（この概念は細菌以外の微生物にも重要な意味をもつ。）

5. Sub-MIC

Sub-MIC（SIC）は抗微生物薬の濃度のうち発育阻止効果以外の生物学的効果をもたらすMIC値以下の濃度と定義される。これらの効果とは粘膜面への付着阻止効果、貧食能の活性化、他の抗微生物薬との組み合わせによる抗微生物効果の増強または減少などである。

6. 耐性の出現

耐性の出現とはある微生物の集団の中から部分的に抗微生物薬に対するMICやMBCが親株より上昇した株があらわれることをいう。微生物の*in vitro*感受性が低下することの臨床的意味は、この一部の微生物集団のMICが通常の投与量で達成される血液、組織、体液中の薬剤濃度を越えるかどうかにかかっている。

7. 抗微生物薬相互作用

医薬品相互の効果については種々の方法で解析することができる。例えば、2つの抗微生物薬を段階的に希釈してその組み合わせの抗菌活性をチェッカーボード法で測定し相乗、相加、拮抗、不関で表すことができる。併用効果の特性を十分に説明するためには時間・殺菌曲線も有用であろう。

8. 細胞内、細胞各部分内濃度

ある抗微生物薬においては細胞内への薬物移行度或いは細胞内の各部分における濃度の測定が有用である。この情報は特に病原体が貧食されたにもかかわらず宿主防御能で殺菌されない菌による感染症の病態解明に役立つ。

9. 抗微生物薬の蛋白結合

抗微生物薬は*in vitro*及び*in vivo*で蛋白と結合して微生物への効果が低下する場合もある。また*in vivo*における薬物動態（例えば血中から組織への移行）にも影響が及ぶので血清蛋白への結合率を測定することは有用である。

C. 抗微生物薬の動物における評価

動物を使用して体内各臓器における一般薬理作用、安全性或いは毒性試験および抗原性試験などの情報を得ることができる。生物学的な活性化代謝物または非活性化代謝物が動物体内から検出されることがあるが、代謝物の生成は動物種間とりわけ動物とヒトとはかなり異なる。代謝物をどの程度まで研

究する必要があるかは、ヒトとの関連性の大きさに左右される。薬物代謝物はまず一般に臨床試験第相で検討評価されるが、その後の試験相でもデータを得ることができる。

1. 薬物動態学的試験

薬物動態学的試験では、身体各部位からの薬物の吸収、分布、代謝および排泄についての知見が得られる。この試験は見かけの分布容積、分画パターンおよび血清蛋白結合、腎排泄、肝での代謝やクリアランスといった要因を検討するのに特に有用である。別の薬物が新薬の薬物動態を変化させる可能性がある場合その影響を調査する必要がある。例えば、β-ラクタム系抗菌薬の腎尿管排泄に対するプロベネシドの影響やカルバペネム系抗菌薬の腎での分解に及ぼすシラスタチンの影響、というようなことである。これらのデータはヒトへ実際に投与する際の投与量や投与経路および第I相試験の計画立案に有用である。

2. 薬動力学的試験

薬動力学的試験により薬物、微生物および動物間の相互作用が調べられる。さらに *in vivo* におけるPAEを確認することができる。例えば、アミノグリコシド系抗菌薬は抗菌活性が血中で検出されなくなった後でも、感染経過に大きな影響を与え続ける場合がある。このような観察結果は投与計画に勘案される。

3. 動物感染モデル

感染症における抗微生物薬の効果は動物モデルで前もって推定できる場合がある。

このモデルはその他にも併用療法の利点や欠点、薬動力学的な考慮（例えばPAE）、感染部位への薬剤の移行、予防投与の時期、網内系による微生物の除去および細胞内殺菌などを調べるためにも有用である。髄膜炎、肺炎、腹膜炎、腎盂腎炎、敗血症さらには好中球減少患者における感染症の研究のため有用な動物モデルが開発されている。

4. 安全性試験

動物を用いて薬剤を投与した場合の各体内臓器（中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経、筋肉、消化器系など）に及ぼす影響や安全性試験として臓器毒性、催奇形性、抗原性および変異原性などの試験を行なうことができる。

5. 臨床試験計画における動物試験結果の利用

動物感染モデルをつかって臨床試験に有用な情報を前もって得ることができる。これらのモデルは投与法の立案や投与速度の決定にも役立つ。しかし、動物で生じた結果とヒトでの結果は大きな隔りがあるため、動物試験の結果からヒトで起こる結果を全て予測することは出来ない。

Ⅳ. 段階的臨床試験

臨床試験に先立って行われる基礎試験の成績から有効菌種、適応疾患、臨床上の有用性、副作用についての予測を行い、既存の抗微生物薬と対比して明確な特性が期待できると考えられる場合に以下の臨床試験に進むことが出来る。

臨床試験の実施にあたっては、GCPを遵守し、定められた治験実施計画書に従って試験を進めていかなくてはならない。

新医薬品の臨床試験の実施にあたっては、あらかじめ厚生省薬務局審査課に新薬臨床試験開始の届出を行い、試験内容の妥当性について了承を得る必要がある。

A. 臨床試験の各相

1. 第Ⅰ相試験

抗微生物薬の第Ⅰ相試験は、ヒトにおける吸収・排泄・代謝など薬物動態学的性質と健常成人における臨床安全量の範囲ならびに常在細菌叢に及ぼす影響についての情報を得ることが目的である。

第Ⅰ相試験は、原則として健常成人を対象として実施するが、安全性の確保が基本であり、抗微生物薬が明らかに重篤な副作用を起こすと考えられる場合には投与するべきではない。とくに抗微生物薬投与によって副作用を発現する可能性が明らかな場合には開発を目的とした抗微生物薬の投与対象である患者で検討する。

動物実験のデータからヒトにおける安全性や薬物動態を予測する論拠は確立されていないので、慎重にデータを検討しながら次のステップに進む配慮が必要である。

必要に応じて治験実施計画書の変更がなされなくてはならないが、重大な変更をする場合には再度治験審査委員会の承認を必要とする。

抗微生物薬の投与は、単回投与での安全性を確認した後に反復投与についての検討を行う。

単回投与試験では投与量と体液中薬物濃度、副作用、臨床検査値異常とその用量反応性を検討する。単回投与試験の初回投与量は、臨床推定用量より低用量で、もっとも臨床推定用量に近い量で行うことが望まれるが、通常は安全性を見込んで反復毒性試験で最も感受性の高かった動物での無毒性量の1/60量が設定される。増量幅は2倍の等比または適当な等差を用い、最高投与量は安全性に問題がなければ臨床推定用量の2倍を目安とする。

反復投与試験の用量は臨床推定用量の最高投与量とし、投与期間は画一的とするべきではなく、原則として薬物血中濃度がプラトーに達し、かつ安全性が確認できるまでの期間とする。反復投与試験では、体液内濃度、副作用、臨床検査値異常の検索に加えて、腸内細菌叢への影響が大きいと考えられる薬物についてはその影響も検討する。

第Ⅱ相試験の結果、臨床推定用量が第Ⅰ相試験での最高投与量より高用量となる場合には、第相にもどって追加の試験を行う必要がある。

第Ⅰ相試験を実施する施設、試験者の具備すべき条件および実施方法については、以下のとおりである。

- ① 施設：ショック等の緊急時に対応可能な設備、スタッフを有する施設。

- ② 試験者：臨床薬理学ならびに臨床試験に精通している者。
- ③ 検査：類似薬や動物実験の結果を考慮して、安全性の確認に必要な検査項目について検討する。検査は試験薬投与開始から経時的に実施し、投与終了7～10日後に事後検査を実施する。異常を認めた場合には正常化するまで追調査を実施する。
- ④ その他：食事、制酸剤やプロベネシドなどの併用薬投与、あるいはその他の要因によって薬物動態に変化が生じると考えられる場合には、それを確認するための試験を実施する。

2. 第Ⅱ相試験

第Ⅱ相試験は前期と後期に分けられる。

a) 前期第Ⅱ相試験

前期第Ⅱ相試験の目的は、感染症患者における抗微生物薬の安全性、有効性ならびに薬物動態についての「瀬踏み試験」が主たるものである。この試験は用量検討試験の前段階となるので、対象疾患は用量検討試験で対象となる呼吸器感染症、尿路感染症が中心となる。

この段階においては、安全性や有効性の判定が困難となる要素の多い重篤な基礎疾患を有する患者や併用薬剤が多い患者は対象より除外する。

薬理学ならびに薬物動態学的検討は、健常成人における試験成績と比較し、臨床推定用量とその安全性に関してある程度の目安を付けることを目的とする。

b) 後期第Ⅱ相試験

後期第Ⅱ相試験の主要な目的は、呼吸器ならびに尿路感染症患者での至適用量を検討すること、さらに対象疾患を呼吸器感染症、尿路感染症以外の疾患に拡大して有効性、安全性を確認するとともに、薬物動態の検討を行うことである。

また後期第Ⅱ相試験は、第Ⅲ相試験へ移行する前段階の試験であり、諸種の感染症に対する適切な投与方法や投与期間の検討を行う。この段階においても、重篤な基礎疾患を有する患者や併用薬剤が多い患者は対象から除外することが原則である。

その他の検討項目として、開発を目的とした抗微生物薬を投与した際の臨床経過を詳細に検討することにより、どの時点でどのような項目を観察すれば開発を意図した抗微生物薬の特徴を証明できるかという判定点を見いだすことができる。

抗微生物薬の特徴としては次のようなことが考えられる。

- ① 症状、所見や検査値の改善の程度と速度
- ② コンプライアンス
- ③ 抗菌力、抗菌スペクトラムと細菌学的有効性（除菌率及び除菌速度、原因菌不明症例における治療効果、耐性獲得率、投与後に出現する病原体の特徴など）
- ④ 安全性
- ⑤ 経済性

細菌感染症の比較試験においては、いずれの薬剤投与群においても患者を治癒に導く条件での試験計画を立てることが必要であり、通常、偽薬（インアクティブプラセボ）を用いることは倫理的に許されない。抗微生物薬の主作用点は感染症の原因微生物にあり、既存の抗微生物薬を参考に、抗菌力と薬物動態から臨床用量の推定が可能である。したがって、抗微生物薬以外の医薬品に求められている「用量設定試験」に代えて、有効性と安全性確認のための「用量検討試験」を実施する。

抗微生物薬の用量検討試験は、常用量の確認ならびに判定点を見いだすことに主眼をおいた試験で、その方法としては、常用量と考えられる投与量と推定臨床最高用量と考えられる投与量の2群比較、または開発を意図した抗微生物薬の特性を見いだす目的で対照薬を含めた3群比較が考えられる。

用量検討試験の対象疾患としては、症例数が多く原因菌の検出が比較的容易な尿路感染症、原因菌の検出が困難ではあるが臨床の場で広く使用される機会が多い呼吸器感染症が適している。その場合、抗菌力、抗菌スペクトラムと薬物動態、対象となる感染症の主要起炎病原体、前期第Ⅱ相試験成績などを基に、開発を目的とした抗微生物薬の特性を見だしやすい疾患を選択する。

この場合の対照薬としては、「その領域で標準薬と考えられる抗微生物薬」、「開発しようとする抗微生物薬の特性を明確に対比できると予想される抗微生物薬」などが考えられる。

第Ⅱ相の一般臨床試験（重篤な基礎疾患を有する患者、併用薬剤の多い患者を除いて検討された試験）および用量検討試験の成績を基にして開発を目的とした抗微生物薬の臨床上的利点を見だし、感染症の治療に貢献する可能性があるかと判断された場合には第Ⅲ相試験に進むことができる。

3. 第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験には、主軸となる感染症での比較試験、主軸となる感染症以外の疾患での比較試験、ならびに一般臨床試験が含まれる。一般臨床試験は、通常諸種の基礎疾患や合併症をもつ多数の患者（数百から数千）を対象として行う。対象患者は日常の臨床診療において遭遇する状況を反映するものであり、多施設（地理的に異なった地域や異なった形態の病院など）で実施する。

a) 主軸となる感染症での比較試験

開発を目的とした抗微生物薬の有効性が既存の抗微生物薬と同等またはそれ以上であり、安全性についても問題がないことを確認するために、主軸となる疾患での比較試験を行う。

主軸となる対象疾患としては呼吸器感染症、複雑性尿路感染症が該当する。

この2疾患群を選んだ理由として、以下のことが挙げられる。

- ① 程度の差はあれ質的、機能的障害を有しており、抗微生物薬の病巣移行に個人差が大きい。
- ② 呼吸器感染症の原因菌としてはグラム陽性、陰性の種々の細菌が関与しており、尿路感染症では腸内細菌や緑膿菌に代表されるブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌が原因となっている例が多く、これらの疾患に見られる原因菌は临床上重要とされている菌種の多くをカバーしている。
- ③ 両疾患群ともに菌交代現象を惹起しやすい。
- ④ 臨床症例数が多い。

比較試験の方法は無作為二重盲検試験を原則とし、試験を実施する施設の条件としては次のことが望まれる。

- ① 感染症、化学療法の専門家が常勤する。
- ② 緊急時の対応が可能である。
- ③ 1施設あたりの症例数が少なくとも4例以上見込まれること。

また施設間較差をできる限り少なくするために、客観的な診断基準、治療効果判定基準、副作用認定基準などを可能な限り設定する必要がある。

主軸となる感染症での比較試験で、有効性について対照薬と同等またはそれ以上であることが証明され、安全性の面でも問題がないことが確認された場合、あるいは開発を目的とした抗微生物薬の特性が認められた場合には、その他の疾患については比較試験が行われなくても、一般臨床試験成績を基に有効性、安全性を類推することが許される。

b) 主軸となる感染症以外の疾患における比較試験

この試験は、抗微生物薬の特性を見いだすこと以外に、対象となる疾患、菌種などが限定されており、主軸となる感染症での比較試験(a)に記載が行われなかった場合に、開発を目的とした抗微生物薬の有効性、安全性を確認するための試験である。

この場合の比較試験の実施方法、参加施設の条件は、主軸となる感染症での比較試験の場合(a)に記載)に準じる。

c) 一般臨床試験

第Ⅲ相の一般臨床試験は、適応疾患および適応菌種決定のための試験であり、対象(宿主の状態や疾患)を拡大し、有効性、安全性に関する追加情報を得るための試験である。

この試験には以下の検討が含まれる。

- ① 呼吸器感染症や尿路感染症の患者のうち、比較試験の対象には適さない重篤な基礎疾患や合併症を有する患者(効果判定に影響のある患者は除く)を含めての有効性、安全性の確認、薬物動態の検討。
- ② 比較試験が行われていない疾患における有効性、安全性の確認、薬物動態の検討。
- ③ 小児や高齢者など特殊な集団(特殊な集団の項参照)における有効性、安全性の確認、薬物動態の検討。

第Ⅲ相試験においては、脱水状態、抗微生物薬の代謝・排泄経路と関連して腎機能障害や肝機能障害などの病態時における有効性、安全性、薬物動態についても可能な限り検討する。

とくに血中および体液中などの薬物濃度の測定と原因菌の試験管内抗菌力などを測定することは、開発を目的とした抗微生物薬の特性を知る上で重要である。

また、当該試験薬の吸収、分布、代謝、排泄に変化を与えたり相互作用があるかもしれない医薬品が同時に投与されている患者について、併用による相互作用(副作用を含む)についての検討も実施する。

抗微生物薬が致命的な感染症あるいは有効な治療法のない感染症の治療の為に開発されている場合のような特殊な状況下においては、第Ⅲ相試験を行わないことがある。

4. 第Ⅳ相試験

第Ⅳ相試験は、承認・市販後に実施される試験である。

第Ⅳ相試験の目的は、対象を広げた多数の患者における安全性、有効性の確認であり、新しい適応症の承認獲得、投与スケジュールの補正などを目的とした試験が含まれる。

B. 多施設による試験

多施設共同試験では多数の症例を能率良く増すことができ、多岐にわたる症例、病状について試験ができるという利点がある。

多施設共同試験の計画と実施には、共通のプロトコールを作成し、共同試験参加施設の賛同を得ることが必要である。

多施設共同試験では統計的考察が重要である。

治験依頼者は、治験総括医師と協議して試験計画をたて、試験計画書を作成する。試験計画書には、試験の目的、対象疾患、患者の選択基準と除外基準、患者への説明と同意、試験デザイン、試験薬の用法・用量、試験薬投与期間、併用薬剤の規定、投与中止規定、治療前・治療中・治療後における観察・検査項目とその実施時期、有効性と安全性の評価方法、比較試験においてはコントローラーとその任務、症例検討委員会とその任務、症例報告書式、データの取り扱い、安全性の確保についての事項、試験の変更と中止、目標症例数、試験実施期間、その他評価対象集団において特別に考慮すべき事項などを記載する。

治験総括医師と治験担当者は、試験の遂行中、治験依頼者と定期的に会合を持ち、試験の実施や管理についての困難性や問題点について討議を行う。重篤な副作用が発生した症例については徹底的な調査を実施する。

試験が終了した時点で、治験依頼者と治験総括医師は治験担当者或いはその代表を召集し、結果について検討する。

C. 市販後の副作用報告

「医薬品の市販後調査の実施に関する基準について」（厚生省薬務局長通知薬発第572号平成5年6月28日）および「市販後調査の適正な実施について」（厚生省薬務局安全課長通知 薬安第56号平成5年6月28日）に、医薬品市販後の副作用経験の報告に関する必要条件が定義されている。

V. 臨床試験の倫理的な取り扱い

A. 施設内治験審査委員会による審査と承認

我が国における臨床試験は『医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）』に準拠して行う。臨床試験を行うにあたっては、GCPの規定にしたがって設置された施設内試験審査委員会（IRB）による審査を受けなければならない。IRBの取るべき責任や対象者の保護、説明と同意（インフォームド・コンセント）に対する規則等は、GCPに準じる。

B. 患者への説明と同意（インフォームド・コンセント）

臨床試験の内容の説明に当たっては、被験者の十分な理解が得られるように平易な言葉によるものとし、被験者の自由意志による同意（十分説明された上での自発的同意：インフォームド・コンセントを得るものとする。この際、被験者からの質問に対しては、十分に答えるものとする。また、同意を得るには、試験に参加するか否かを考える十分な時間を対象者に与える事が必要であり、十分な時間を与えることによって試験への参加の強制を防止できる。なお、被験者に説明文書を渡して説明することがより効果的と考えられる場合には、説明文書を手渡して説明することが望ましい。

臨床試験担当医師は、同意を得るに当たり試験の目的・段階に応じ次の各号に定める事項について患者に説明するものとする。

- ① 臨床試験の目的及び方法。
- ② 予期される効果及び危険性。
- ③ 患者を被験者とする場合には、当該疾患に対する他の治療方法の有無及びその内容。
- ④ 被験者が試験への参加に同意しない場合であっても不利益は受けないこと。
- ⑤ 被験者が試験への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること。
- ⑥ 試験担当医師が試験の中止が妥当であると医学的に判断した場合には、被験者が試験の続行を希望しても試験を中止すること。
- ⑦ 何らかの医学的判断または被験者の申し出により試験を中止した場合であっても、試験担当医師は引き続き当該被験者に対し最善の治療を行うこと。
- ⑧ その他被験者の人権の保護に関し必要な事項。

などである。

このようにして同意が得られた場合には、その旨を同意に関する記録（同意書、症例記録等）に記載するものとする。なお、法定代理人の同意を得るに際しても同様とする。

VI. 特殊な集団における臨床試験

抗微生物薬に対する患者の反応には個人差がある。この差異は、年齢、性別、基礎疾患、あるいは他の要因に関連するので、抗微生物薬を投与する対象集団のそれぞれの特徴を見極めた上で安全性や有効性の試験を行うことが重要である。特殊な臨床的要因や微生物学的要因を抱えていない場合には、第Ⅰ～第Ⅱ相試験を個別に行う必要はないが、一般的に妊娠可能な女性、小児、重篤な基礎疾患あるいは合併症に問題のある患者においては、臨床第Ⅰ相試験からは除外すべきである。ただし、現時点で有効な治療法が確立されていな

い場合にはその限りではない。適切な前臨床試験が完了して、健康成人志願者における一定の安全性が確認されれば、特定の集団において用量設定試験、薬物動態学的試験及び安全性試験を行なって良い。安全性試験や有効性試験に関して懸案となっている問題があっても、その集団で速やかに検討することが出来る。

A. 臨床試験における年齢群

臨床試験の対象となる患者の年齢を次のように分ける。

- ① 新生児・低出生体重児：新生児・低出生体重児とは生後4週間未満のものを言う。
- ② 小児：小児とは生後4週以上16歳未満の者を言う。
- ③ 成人：成人とは16歳から65歳未満の者を言う。
- ④ 高齢者：高齢者とは65歳以上を言うが、抗菌薬の薬物動態および感染症の病態からこれをさらに以下の3群に分ける。

- I 群：65歳～74歳までの者を言う。この群における感染症の病態、薬物動態などは、加齢の影響があるとは言え、その程度は軽く、抗菌薬の用量に関しては年齢の影響をそれほど考慮しなくとも良い。むしろ、担癌状態その他の各種疾患の影響が一部の例で大きく出ていることから、基礎疾患を配慮した試験計画を重視する必要がある。
- II 群：75歳～84歳までの者を言う。加齢の影響による臓器障害が足並みを揃えて来る年齢層であり、腎機能は若年者群の約1/2に低下している。肝機能の加齢による低下は、予備能の低下があるとはいえ短期間の抗菌薬の投与ではあまり問題とはならない。現在の日本人の平均寿命はこの年齢層にあり、標準的な高齢者群と言える。
- III 群：85歳以上の者を言う。加齢の影響が著しく、感染症の病態も他の成人群とはかなりの差が見られるようになる。

B. 妊娠可能な女性

不妊手術を受けたり外科的に不妊となった女性、及び閉経後1年以上を経た女性を除いてはすべての成人女性は妊娠可能である。新しい抗微生物薬の開発の初期には、女性の生殖能力や胎児への影響が解明されていないことが多いので、妊娠可能な女性については、前臨床の生殖試験で催奇形性のないことが確認された時点から臨床試験に参加することが出来る。

他に救命または延命させる可能性のある抗微生物薬がない場合には、動物における生殖試験のデータが揃っていないくとも、妊娠可能な女性に試験薬剤を投与することがある。そのような場合には、何がまだ未解明であるかを試験参加者や法的な関係者に知らせるべきであり、また、説明と同意〔インフォームド・コンセント〕の文書に特別に記載されるべきである。

臨床試験の参加にあたっては、最終月経からの試算、必要があれば妊娠テストでの確認を行い、避妊の指導などに配慮する必要がある。

C. 妊娠中及び出産後の女性

妊娠中及び出産後の女性において起こり得る抗微生物薬の薬物動態学的な変化には次のようなものがある。

- ① 医薬品の吸収、分布代謝、排泄の変化。
- ② 抗微生物薬の胎盤通過性の増大。
- ③ 医薬品の母乳への排泄あるいは分泌。

これに加えて、抗微生物薬は胎児の発育と発達の双方あるいはいずれかに強い影響を与える可能性がある。

抗微生物薬の胎盤通過性及び母乳への分泌については、それが否定されない限り起こり得るものと考えなければならない。妊娠中に試験薬が投与されたり、試験薬投与中に妊娠した場合には、その胎児の発育をモニターしなければならない。授乳中の母親に投薬する前に、その薬剤の母乳中への分泌を確認しておく必要がある。

妊娠中の女性を含む臨床試験を行う試験担当医師は、妊娠女性の診療や感染症の治療、そして臨床試験に十分な経験のある医師でなければならない。臨床試験は適切な病院設備と検査設備が整っている施設において行われるべきである。

妊娠時における抗微生物薬の評価においては以下の要素を考慮すべきである。

- ① その試験の前に、男性と出産可能な年代の非妊娠女性における第Ⅰ相と前期第Ⅱ相試験が完了している必要がある。
- ② 前臨床試験では、霊長類を使用しての胎児毒性、遺伝的異常、早産や流産の誘発、等の試験を行わなければならない。
- ③ その試験の前に、対象医薬品の母体-胎児-胎盤系における薬物動態学的な検討を行わなければならない。
- ④ 前臨床試験では、乳児における催奇形性、形態形成異常、発達学的・神経学的な後遺症について検討していなければならない。ウサギは最適な動物モデルである。
- ⑤ 妊娠中における試験薬の投与後には、尿中へ排泄されるエストリオールの測定により胎児の発育をモニターすべきである。
- ⑥ 試験期間中に胎児の心拍数をモニターすることは適切なことである。

D. 小児科領域

小児科領域における抗微生物薬の臨床試験では、成人での使用が承認された後の再評価によって安全性が確立された後に行うことが原則である。しかし、抗微生物薬においては、耐性菌感染症などに対する薬剤の緊急な開発が望まれる場合があり、早期に臨床試験を行うことが可能である。また、類薬で安全性が保証されている抗菌薬（β-ラクタム薬、マクロライド薬など）については成人での安全性が確認される前であっても開発が可能である。

新生児・低出生体重児は、その後の乳児期よりも致命的感染症の発生頻度が高いため化学療法の必要性が高い一方で、薬物動態が小児とは異なり、排泄が遅れて薬剤が蓄積する傾向があることから、小児での有効性、安全性が確認された後に、必要に応じて引き続き別途に試験を開始する。

小児科領域における臨床試験の開始時期については、抗微生物薬の種類によって以下の3群に分類する。

- ① 耐性菌の増加等の理由で小児科領域でも速やかな開発が望まれる抗菌薬：これらの抗菌薬については、成人領域で有効性が類推される時点（後期第Ⅱ相試験）で開始する。
- ② 従来の類似抗菌薬での小児科領域の臨床経験、成人領域の臨床試験成績、幼若動物での毒性試験の成績などから小児での安全性が類推できる抗菌薬：これらの抗菌薬については、成人領域での有効性、安全性が確認された（第Ⅲ相試験）後に開始する。
- ③ 従来の類似抗微生物薬での成人領域における臨床試験成績、幼若動物毒性試験の成績から小児での安全性に疑問がある抗微生物薬：これらの抗菌薬については、原則として成人での使用が承認された後、安全性を確認してから小児科領域における臨床試験を開始する。

E. 高齢者

高齢者は、各種の基礎疾患や加齢に伴う臓器障害を背景に有することから、感染症に罹患し易く、多彩な病態を呈するが、個体差も大きい。各種の弱毒菌や耐性菌による感染症も多く、新しい抗菌薬の開発が最も望まれる領域であって、薬剤の承認後には使用対象の患者が最も多く含まれる集団である。したがって、承認前に当該抗微生物薬の高齢者における有効性、安全性を確認することが望まれる。一方で、薬剤の認容性に関しては若年者と異なる点があり、臨床試験への参加にあたっては、安全性、倫理面での注意が特に必要である。

高齢者における臨床試験の開始時期については、以下の基準に従う。

- ① 第Ⅱ相試験：前期第Ⅱ相試験には、重篤な基礎疾患がなく、併用薬剤の少ない65歳～74歳までが参加できる。前期第Ⅱ相試験において高齢者での有効性、安全性が確認された場合には、高齢者第群のうち、79歳までの患者で重篤な基礎疾患がなく、併用薬剤の少ないものが後期臨床第Ⅱ相試験に参加できる。
- ② 第Ⅲ相試験：比較試験については後期第Ⅱ相試験に準ずる。ただし、対照薬の用量が高用量で実施される試験の場合には、過剰投与の危険を考慮して65歳～74歳までとする。また、一般臨床試験においては、85歳以上を含む全年齢層が対象となる。この場合には、後期第Ⅱ相試験成績、および患者病態を考慮した治験担当医師の判断による比較的低用量の試験から開始し、使用成績の年齢による層別化を行い、各年齢群ごとの標準用量を決定する。
- ③ 第Ⅳ相試験：第Ⅳ相試験では、85歳以上を含む75歳以上の高齢者を対象とした重点調査を実施し、安全性と有効性を確認する。

なお、高齢者における薬物動態については、各年齢層においてそれぞれ実施されることが望ましいが、実施が困難なことが予想される。この場合には、65歳～74歳での成績と共に、75歳～84歳における成績を集積することが望ましい。

Ⅶ. 臨床試験の実施

A. 評価の統一性

第Ⅱ相以降の多施設が参加する臨床試験では以下の基準を取り決め、可能な限り評価の統一性をはかる。

これらの基準については治験実施計画書に明記する。

- (1) 細菌感染症とする診断基準
- (2) 感染症の重症度の判定基準
- (3) 臨床効果の判定基準
- (4) 原因菌の決定方法ならびに細菌学的効果判定基準
- (5) 副作用、臨床検査値異常の取扱い基準

B. 試験施設及び試験構成員

医療機関は、十分な臨床観察及び試験検査を行うことができ、かつ、緊急時に必要な措置を採ることができると、当該試験を適切に実施しうるものでなければならない。

治験統括医師は、臨床試験を総括し、治験担当医師その他治療に参加している研究者に必要な指示を行い得る者であるものとする。治験担当医師は、当該試験薬等の有効性、安全性等を適切に評価するのに必要な専門知識及び経験を有する者であるものとする。

C. 選択基準

試験を行う集団を明確にするため、対象疾患、感染症の重症度、年齢、性別、妊娠状態、入院・外来などの選択基準を治験実施計画書に明確に記載し、合致していることを確認の上、試験を実施する。

D. 除外基準

除外基準ならびにその取り扱いについては治験実施計画書に明確に記載し、該当する症例は理由の如何を問わず除外症例とする。また試験実施中に除外症例であることが判明した場合はただちに投与を中止し、他の適切な抗微生物薬に切り替えなければならない。

なお、除外基準としては以下の項目があげられるが、その他開発を目的とした抗微生物薬の特徴に応じて取り決める。

- ① 試験薬と同系統の抗微生物薬に起因すると考えられる重篤な副作用の既往のある患者。
- ② 試験薬（比較試験の場合は対照薬も）の薬物動態に不利な影響を与えることが知られているか、その薬物の毒性による危険性を著しく増幅することが知られているような薬物が併用されている患者。
- ③ 試験薬（比較試験の場合は対照薬も）に非感受性の菌種による感染症であることが明らかで、効果が期待しがたい患者。
- ④ 予後不良と想定される患者あるいは重篤または進行性の基礎疾患、合併症を有し、試験の安全な

遂行または効果の判定が困難な患者。

- ⑤ 他の抗微生物薬の併用を必要とする患者。
- ⑥ 他の抗微生物薬療法により症状が改善しつつある患者または経過不明の患者（スイッチ療法の検討試験を除く）。
- ⑦ 妊婦または妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性。
- ⑧ 同一の治験実施計画書による臨床試験に以前採用されたことのある患者。
- ⑨ 過去半年以内に開発中の治験に組み入れられた患者。

E. 開発を目的とする抗菌薬の投与

次の項目を治験実施計画に明記しなければならない。

- (1) 投与経路
- (2) 投与剤型
- (3) 投与量と投与計画
- (4) 投与期間
- (5) 投与中止規定

なお、投与期間については最短および最長投与期間が指定されていなければならない。また抗菌薬を長期間にわたって投与することは、腸内細菌叢に影響を及ぼし、かつ副作用が発現する可能性が高まるので、治療効果が認められた後に浸然と抗菌薬を投与することは避けなければならない。

VIII. 比較試験の方法

比較試験は、地域や施設間の変動を超えて、普遍性を確保するため、複数の施設（群）で行なうことが原則である。試験方法には同時比較試験と既存比較試験（historical control）があり、同時比較試験の場合には対照薬としてプラセボあるいは有効薬を設定する必要がある。

A. プラセボ対照の比較試験

試験薬以外に有効薬がない感染症、あるいは無治療でも比較的経過が良好または自然治癒が期待できる感染症の場合に限って施行される。プラセボは外観上、試験薬と同じであることが望ましい。

B. 有効薬対照の比較試験

対照抗微生物薬には、試験の対象疾患を適応症に含む標準的治療薬を用いる。また、対照薬の使用法が製品添付文書の記載と異なる場合には、その使用法の正当性を証明しておく必要がある。

C. 既存比較試験

高い死亡率が予測される疾患あるいは既存薬剤の有効性が明確な疾患を対象とする場合などに用いられる。したがって、自然経過による無治療対照群との比較、あるいは過去の研究成績との比較で評価されることもある。

IX. 試験計画に必要な他の要因

A. 盲検化

盲検化は試験薬の評価に対する偏り（バイアス）を最小限にするために重要である。対照薬と試験薬の外観、硬さ、味などを合致させ、投薬間隔や回数を合わせるためにプラセボを用いることもある。採用された盲検法の種類とそれを実行するための特定の手順（容器のラベルの貼り方、ダブルダミー法など）を銘記しておく。臨床評価は、客観的な採点システムを用いて、予めプロトコールに定めてある間隔（治療前、治療中、治療終了時、経過観察時など）で評価されることが望ましい。また、盲検の解除（コード開封）の条件や手順、およびこのような解除が個々の被験者についてなされるのか、試験の一部についてなされるのか、あるいは全体についてなされるのかを予め決定しておく。

盲検法の種類には以下のものがあるが、二重盲検試験が望ましい。

1. 単盲検（single blinding）

治験担当医師、評価者あるいは患者のいずれかは試験の評価が完了するまで投薬内容は知らされない。

2. 二重盲検（double blinding）

治験担当医師、評価者および患者は試験の評価が完了するまで投薬内容は知らされない。

3. 評価者のみ盲検（evaluator blinding）

治験担当医師が治療の割り付けを知る必要がある場合で、たとえば抗微生物薬の投与量の調節が必要な場合や、血液、体液中の薬物濃度を測定しなければならない場合などが相当する。治験担当医師と評価者は別で、評価者は投薬内容については知らされずに症例を検討し、有効性と安全性を判定する。

B. 無作為化

試験群の割付の際に生じうる偏りを防ぎ、比較可能な群にするために無作為化（無作為割付）を行う。無作為化法としては、完全無作為化のほか、重要な背景因子に関する層別無作為化、短期の試験でも均一性を維持する置換ブロック法などがある。なお、一般に比較試験では無作為化二重盲検法が原則であるが、二重盲検法を採用できない場合には、無作為割付の手段として封筒法や電話割付法を採用することがある。その際、偏りが生じないように十分注意する。無作為化法は臨床試験を開始する前に予め決定され、無作為割付は、患者の選択、評価、観察などに関与しない者によって施行される。

C. 層別化

患者は、統計学的特徴、起炎微生物の種類、適応症、基礎疾患および予後などを含む様々な要因によって層別化することができる。層別化の程度は、各区分に含まれる症例数が少なくならないように、できるだけ最小限にとどめる。群間の不均衡を調整するために、試験が完了してから多変量解析（multivariate analysis）を行うこともある。

D. 遵守の重要性

患者がプロトコールに規定してある服薬計画を遵守することは重要である。ほとんどの抗微生物薬は血中および尿中の濃度を容易に測定できるので、適当な体液内の薬物濃度を測定することにより遵守の状況が確認できる。また、外来患者では錠剤の数を受診時毎と治療終了時に数えたり、患者自身に治療日記をつけさせることにより、遵守の状況や症状の変化、副作用の発現を把握することもできる。さらに、積極的な患者教育プログラムにより、定められた期間は服薬を守り、治療終了後も経過観察のために受診することの重要性を強調することは非常に大切である。

X. 試験薬投与の際の注意点

以下のような、試験薬投与時の要点をプロトコール中に明記しなければならない。

A. 投与経路

経口試験薬の場合には、食事の影響や薬剤の吸収に影響を与えるような医薬品の併用を考慮してプロトコールを計画する。筋肉注射剤の場合は、用いる希釈液の種類、容量、添加剤および注射部位を明記し、静脈注射剤の場合は、さらに注入時間を指定する。また、可能な限り、試験薬は指定された容量の希釈液中に単一活性成分として混入する。

B. 投与量と投与計画

成人に対する1回あるいは1日の最低および最高投与量、および1日投与回数を定め、年齢や腎および肝機能障害のある場合の投与量の調整についても明記する。また可能な限り、血清中または組織内濃度に基づいた個別の投与計画を立て、体内動態、臨床効果、および毒性との関係も検討する。新生児・未熟児や小児に対しては、一般に体表面積または体重kg当たりのmg数で投与量を算出する。

C. 投与期間

最短および最長の投与期間を指定する。抗微生物薬を長期間にわたって投与することは、腸内細菌叢に影響を及ぼし、かつ副作用が発現する可能性が高まるので、治療効果が認められた後に漫然と抗微生物薬を投与することは避けなければならない。

D. 投与中止規定

試験薬または対照薬を治療計画が完了する前に投与中止する場合がある。例えば治療の失敗、副作用の発現、服薬拒否、患者のプロトコール非遵守、あるいは投与薬剤に感受性のない微生物による感染症が発生した場合などである。投与中止した場合は、治験担当医師は必ず投与中止理由を明記し、可能な限りその後の臨床経過を記録する。

E. 併用薬剤・抗微生物薬の併用療法

1. 抗微生物薬以外の薬物に関しては、臨床試験前、試験中、試験後の使用に関する条件や許容範囲を

規定しておく。絶対禁止薬、一定期間（頓用など）なら許可する薬剤、併用可能薬などを明確にする。

2. 試験薬以外の抗微生物薬の併用は一般に禁止されるが、以下のような特殊な状況下では何種類かの薬剤を併用する場合がある。

- ① 結核菌のように単剤治療では耐性菌が生じやすい感染症。
- ② 腸球菌による心内膜炎のように、併用療法により相加あるいは相乗効果が期待でき感染症。
- ③ 複数菌感染が疑われる感染症で試験薬のみの抗菌スペクトルでは治癒困難と思われるもの。

抗微生物薬併用での臨床試験計画には、有効性判定の基準、観察時期、統計処理法などを予め銘記する。また、試験薬が市販された時の添付文書には併用療法の有効性と安全性を必ず記載する。

F. プロトコール遵守の確認

プロトコールに記載された治療法の遵守を確認する。入院患者の場合は薬局やカルテの投薬記録。あるいは血中・体液中の薬物濃度の測定などによる。経口剤の投与を受けている外来患者の場合は、錠剤の数、問診、マーカー物質の分析、あるいは血中・尿中の薬物濃度の測定などによる。

G. 試験完了後の抗微生物薬の継続投与

原則としてプロトコールに指定された期間を越えて試験薬を継続投与してはならない。試験薬の継続投与が必要な場合は、試験薬と同等性を有すると考えられる他の既存薬を投与する。試験薬の継続投与が臨床的に必須の場合には、その旨を治験総括医師に伝え、十分な協議のもとに判断を委ねる。試験終了後に他の抗微生物薬を使用した場合は、その理由と経過を記録する。

H. 試験中の投薬経路の変更

1. 論理的必要性

一般に重症感染症患者などの場合は、入院させて抗微生物薬を静脈内投与して治療する。しかし、医療費節約などの理由から、入院期間をできるだけ短縮するために様々な治療法の選択が行われることもある。たとえば入院中に静脈内投与された薬剤と同じ種類の経口剤を退院後に投与したり、より容易に服用できる薬剤へ変更したりする検討も行われる。

2. 投薬経路変更のための基準

投薬経路の変更予定と、その臨床評価に関する規定は予めプロトコールに明記しておく。その際、たとえば注射剤から経口剤に変更する時点では、感染症の症状や徴候が改善していることを確認する必要がある。

XI. 治療効果または予防の効果の定義（結果）

試験薬の臨床試験のプロトコールには、その予測される効果についての定義があらかじめ含まれていなければならない。それは臨床的、微生物学的、臨床検査的、画像的あるいは他の適当な指標をも用いて評価される。また、比較試験においては、効果発現の時期（寛解時期）を客観的に評価することも重要であり、慢性疾患では患者の quality of life も含めて評価されるべきである。

A. 臨床効果

プロトコールには、試験薬もしくは対照薬を用いた治療に際して、予測される臨床効果を記述しておく。臨床効果は、治癒（有効）、不変（無効）、判定不能の3つに分類し得るが、免疫不全要素を持つ患者での感染症や、慢性疾患の感染増悪時では、必ずしもこの範疇に入らない効果もあり得ると考えられるので、その場合、改善の程度や効果発現の時期あるいは quality of life を加味した他の定義が設定されなければならない。

効果の判定に用いられる評価項目は、対象とする感染症によって考慮されるべきであり、例えば体温（熱型）の記録、喀痰の性状や量（呼吸器感染症）、尿、便の性状、頻度（尿路感染症、腸管感染症）、各種分泌物や膿汁の観察などが考えられる。皮膚科領域感染症では感染部位の観察はより重要で、客観的な評価を行うための個々の基準も必要である。写真記録などもこの意味で推奨される。

各々の評価項目は、併用される抗微生物薬以外の治療法に影響される場合もあるので、それらの必要性と併せてその実施状況を記録しておく必要がある（例えば解熱剤の熱型におよぼす影響など）。

B. 画像検査と臨床検査

1. 画像検査

より客観的な効果判定に、これらの検査は極めて重要である。呼吸器感染症の患者の評価において胸部X線撮影は不可欠である。特に肺実質感染例や胸水貯留例では陰影の範囲や性状から、点数化などの基準を持って評価することが有用である。また、CT検査は時にそれ以上の情報を与えてくれることもあるので、必要に応じて利用すべきである。

その他感染症によっては超音波検査やMRIなども有用である。

2. 臨床検査

臨床検査の評価項目としては、末梢白血球数とその分画、CRP値、赤血球沈降速度などが、炎症の程度や種類を知る上で有用である。ただし、後2者は非感染性の炎症（アレルギー反応、膠原病など）でも陽性を示し、また、慢性の感染症の経過中には時として臨床効果を適切に反映しない場合もある。

これら以外に感染部位や起炎微生物によって、他にも有用な指標が各々で選択される。尿中白血球数は尿路感染症で、また、髄液や関節液などの本来無菌体液中の継続的な細胞数測定も有用であろう。動脈血ガス分析や肺機能検査も呼吸器感染症ではよい指標となり得る。

3. 起炎微生物の非培養的指標

血中や体液中の抗原、核酸およびその微生物に特異的な生化学的指標の経時的測定も治療薬の有効性を評価する上で有用な場合がある。

クリプトコッカスやアスペルギルスの中にあるいは体液中抗原価の測定、レジオネラ属、マイコプラズマ、抗酸菌などに対するPCRの応用などが好例である。

これらの培養法以外の微生物学的診断法の適応は、あらかじめプロトコールに明示し、その有用性

については事前の討議も必要である。

C. 微生物学的効果

1. 一般的考察

感染病巣からの菌の消失は治療の大きな目標の1つである。微生物学的効果は、治療対象とした感染症の起炎微生物の消失（除菌）や重複感染の発生や再燃、再感染あるいは定着と関連づけて評価されなければならないが、この場合、適切な培養検体を得ることが極めて重要である。ある種の検体における定量培養は、その評価に有用であろう。

一部の感染症、例えば皮膚の黄色ブドウ球菌感染症や緑膿菌による慢性気道感染症などでは、原因と考えられるこれらの微生物を完全に消失させることは困難な場合がある。これらについては、侵襲性の感染の治療や進展の防止に治療の目的をおくべきであり、病原微生物が治療後にもわずかに残っていても臨床的な感染症状（発熱、紅斑、疼痛、熱感など）の改善から、感染症は治癒したと考えることが可能である。

他方、ある種の病原微生物では、再燃や他への伝播を防ぐために、臨床的な評価にかかわらず、それらを完全に消失させる必要がある。尿路・性器感染症での *C.trachomatis* や *N.gonorrhoeae*、呼吸器感染症での *M.pneumoniae* などがその例であるが、治療後もこれらが培養で証明された場合、微生物学的には治療は失敗と評価される。

2. 特殊基準

以下の基準が、最終的な微生物学的効果の評価に用いられる。

a) 消失（除菌）

適切な培養検査で証明された起炎微生物の消失。

b) 推定消失

当初の感染病巣から培養に適した検体が得られなくなった場合、起炎微生物は消失と推定される。

c) 存続

炎症の有無にかかわらず、治療終了後にも感染病巣から当初の起炎微生物が証明される場合。それらについては、治験薬（および対照薬）のMICを測定し、耐性の有無を確認することが望まれる。

d) 再燃（一時消失）

再燃とは、いったん起炎微生物の消失が証明されるが、治療終了後再び同じ感染部位の検体から同じ病原微生物が出現する場合である。その場合の分離株が当初と同一かどうかの証明が望ましいが、困難な場合、少なくとも *in vitro* 感受性およびそのパターンでの比較を行う。

e) 減少

定量培養法で、当初の起炎微生物の量的減少を確認された場合で、あらかじめ方法論と減少と判定するための基準をプロトコールに設定する。

f) 一部消失

複数の起炎微生物が感染症の原因となることもある。その場合、治療によって、一部が消失した

場合、臨床効果の有無にかかわらず、一部消失と判定する。ただし、複数の微生物が各々起炎性があることを治療前に明確にする必要があり、その基準についても事前の討議が必要である。

g) 重複感染

治療中に当初の起炎微生物と異なる新たな病原微生物の出現をみることがある。これに伴って臨床的あるいは検査上の感染所見が持続もしくは増悪する場合を重複感染とする。

h) 菌交代現象

当初の起炎微生物以外の微生物が、明らかな感染症の症状や徴候を伴わずに感染部位に出現した場合である。

i) 菌交代症

治療により初期の起炎微生物は消失したが、同じ部位に感染症状や徴候を伴って、新たな病原微生物が出現する場合。

j) 判定不能

種々の理由で上記のいずれの判定もできない場合。

k) その他

各感染症では、検体の採取や培養の方法、評価に特別な配慮を必要とする場合がある。

D. 最終評価

最終的な治療の評価は、臨床的および微生物学的効果の各々の改善の程度を勘案して総合的に行われる。疾患によっては、臨床的改善の程度がより重要視される場合もあり、逆に微生物学的消失を最終目的とする場合もある。

従って、各々の対象疾患別にその評価法や判定の基準を明確にし、事前にプロトコールに明記しなければならない。

E. 予防効果

治療効果とは別に、治験薬は感染症の予防的効果を評価されることもある。しかし、現段階において予防的投与が考慮される状態は手術後の感染予防のみであり、内科やその他の領域の各種状態ではその実施は適当とは考えられていない。これについては、疾患別指針を参照のこと。

XII. 安全性判定の方法

新しい抗微生物薬については、それから得られる利益に比べて危険度が低いことの保証があることが最も重要である。従って、評価の各相においては副作用 (Adverse drug reactions) を検出するために臨床上または臨床検査上の評価法が必要である。

既に人に使用されている医薬品と化学的性状、または他の薬理学的性状が同様であるような新しい医薬品については、或る種の副作用は予測できる場合があり、これらの副作用は特別に注意深い観察が必要である。

副作用が稀にしか起きない場合には、これを検出することは困難である。治験担当者は、通常では予測されない副作用が起きる可能性について警戒を怠らないようにすべきである。副作用の疑いが生じた時は、仮

にそれが間違っていたとしても副作用の疑いとして報告すべきである。

第Ⅰ相から第Ⅲ相試験のプロトコールには、臨床的徴候や症状の変化と臨床検査値の変化を記述しなければならない。副作用の重度の基準は、その副作用と該当治験薬との関連の可能性を決定できる方法を設定するべきである。

A. 徴候および症状の臨床的監視

副作用検出のために以下の4種の方法がある。これにより副作用を検出する感度と特異性が決定される。4つの方法とは(1)治験担当者が患者の自発的報告を記録する場合。(2)治験担当者或いは主治医が患者に質問する場合(3)治験担当者が一定の間隔で質問する場合(4)治験担当者或いは主治医が口頭か書面で標準化された質問をする場合である。

B. 臨床検査による副作用の監視

一般的な血液検査結果は抗微生物薬の臨床治験に参加するすべての患者に対して記録されなければならない。通常の尿検査や血液生化学的検査として、電解質、ブドウ糖、血中尿素窒素、クレアチニン、肝機能および血液凝固の検査の全てを行わなければならない。動物による前臨床毒性試験の結果や当該医薬品と化学的類似性有する既承認の医薬品の、毒性または以前の臨床的な経験に基づいて他の検査をおこなう。

C. 副作用の重篤度

副作用の重篤度は治験担当者が判断しなくてはならない。軽度、中等度、重度の用語が用いられるが、臨床プロトコール中に定義しておくべきである。ヒトにおける重大な副作用には致命的または生命を脅かすもの、永久的不具を招くもの、または先天性異常や癌に加えて入院を必要とするもの、また過剰投与などがある。副作用と治験薬は関連する場合もあるし、或いは無関係のこともあり、又試験への参加に関連する場合とそうでない場合もある。もし副作用が当該治験薬または対照薬に関係していると疑われる場合は、その関連の程度を確定する必要がある。搔痒、悪心などの副作用の発現は治療の中止の根拠となる場合があるが、このような事柄は規制上の定義から言えば重大とは考えられない。しかしながら、それは後々の危険、投与禁忌、副作用や薬剤使用にあたっての警告等、副作用の解析に役立つかもしれないので報告すべきである。

D. 副作用と試験薬との関係

副作用の因果関係を確立するためには、発生した時間、その進展、治験薬の治療を中止した場合の改善の速度、他の医薬品が原因である可能性などを含め幾つもの因子を考慮しなければならない(日本化学療法学会指針)。当該治験薬の「中止(dechallenge)」および再投与(rechallenge)を行うことが、しばしば原因を確定する手段だが、この方針は患者に利益をもたらす可能性のある時にのみ選択すべきである。治験中に重大な副作用が発生した場合はGCPにのっとり、所属する医療機関の長、治験総括医師、及び治験依頼者に文書をもって報告する。治験担当者が因果関係を定めるための標準的な基準がある事が望ましい(日本化学療法学会指針)。副作用は以下のように分類できる。①明らかに関係があ

る (definitely related) ②多分関係がある (probably related) ③関係があるかもしれない (possibly related) ④多分関係がない (probably not related)、⑤明らかに関係がない (definitely not related)。

ここで明らかに関係ありとは試験薬と副作用の出現が時間的に明白な相関関係があり、かつ過敏性が *in vitro* で証明できた場合又は薬剤の偶然の再投与により同様の所見を認めた場合が相当する。関係なしとは試験薬と副作用の出現の間に時間的に明白な相関関係がなく、明らかに原疾患や合併症、併用薬、併用処置など他の要因によると考えられる場合である。

E. 市販後調査 (postmarketing surveillance)

副作用について、市販後調査 (第IV相試験) をするには幾つかの理由がある。第一に、頻度の低い副作用は新薬の許可申請の試験に組み込まれた数百から数千人の患者では検出されない可能性がある。第二に、第I相から第III相までの試験において認められた副作用であっても、さらに因果関係の立証、重篤度などの明確化、頻度の推定や他の医薬品の処方との関係 (例えば、或る種の抗微生物薬の治療の間にアルコールを摂取した時に生じるジスルフィラム様の副作用など) を明らかにする必要がありより多数の患者が関与する第IV相で検討する必要がある。

体系的な市販後調査の方法は、当該医薬品の特異的な性質とそれが使用される場合の状況などにより薬剤毎に異なるのが普通である。

XIII. 国外で行われた治験データの容認

新薬の許可申請における国外データの容認については、一般的には“外国で実施された医薬品等の臨床試験データの取り扱いについて (薬発第660号、昭和60年6月29日)、厚生省薬務局長通知 (薬発第874号一部改正、平成元年10月2日)、(薬発第615号一部改正、平成4年7月1日)”で規定されている。海外のデータはわが国の基準やガイドラインを満たすか、わが国の医療実態に適用しえるものに限られる。外国からのデータの受け入れ要件として、適切な手順と方法により信頼できる医療機関で実施されかつ公表されたものでありそれが必要に応じ生データが調査可能な場合については審査資料として受け入れることが出来る。

XIV. データの提示および解析の方法

試験のプロトコールには、明確な目的の記述、採用と除外の基準、そして対照を異なる治療グループに割り付ける (無作為化) 方法が含まれていなければならない。偏りを少なくする手助けとして、プロトコールには、盲検化、観察、データ収集、測定の手順についての明確な記載が必要である。対象の選択、除外基準、試験群の構成と割付、処置、観察、評価法、中止基準、データの品質管理、解析方法については科学的根拠に基づいた方法で行われる。

おわりに

本指針ははじめに述べたように、抗微生物薬の臨床評価における全般的な原則・理念が記述されている。これは固定化したものではなく、感染症の診断と治療に関する新しい方法が開発されれば適宜更新し修正していくべきものである。

本委員会では引き続き「呼吸器感染症における抗微生物薬の評価に関する指針」を作製する予定であるが、「尿路系」、「術後感染」に関してはそれぞれの委員会において作製されていることを附記する。