

第45回日本化学療法学会総会

会期: 1997年6月12日, 13日

会場: 国立教育会館, 全社協ホール

会長: 斎藤 篤 (東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科)

シンポジウム (1):

新抗菌薬臨床評価の現状と問題点

—新しいガイドラインの位置づけ—

はじめに

砂川慶介

国立東京第二病院小児科

山口恵三

東邦大学医学部微生物学教室

① 内科 (呼吸器感染症)

渡辺 彰

東北大学加齢医学研究所胸部腫瘍内科

医療を取りまく環境は年々厳しくなり, 新医薬品の臨床試験の実施も様々な障害から進行が滞りがちであります。

日本化学療法学会の多くの先生, ならびに製薬企業の開発担当の方々のご援助・ご協力によって1996年に厚生科学研究補助金による「抗菌薬臨床評価のガイドライン (案)」を作成して厚生省に提出しました。

これは現在最終案として各方面から意見を求めて調整中の段階にあります。

この案は, 欧米のガイドラインとの国際協調を意図し, 我が国で臨床試験を実施していく上で問題となった種々の事項の解決をも目的として作成されました。

しかし, 実際の臨床試験にあてはめた場合には果たして現実的なものであるのか, 1年を経た今日では既に修正すべき箇所は無いかの問題があります。

このシンポジウムでは, この新しいガイドライン (案) の位置づけについて, 主軸となる呼吸器感染症, 尿路感染症と関係の深い内科ならびに泌尿器科, 今回別添として取り上げた術後感染予防の代表としての外科, 特殊な集団の代表としての小児科, 最近問題となっている耐性菌を考慮しての基礎領域, 開発する側の代表として製薬企業から演者を推薦していただき, 抗菌薬の臨床評価の現状と問題点を含めこのガイドライン (案) の位置づけについて考えていきたいと考え企画した次第であります。

このシンポジウムが終了した時に「何らかの形で記録に残した方がよい」との助言を頂きましたので, この度日本化学療法学会が発足させた臨床試験指導者制度の資料とすることを目的に, 当日の講演内容, スライドをまとめて掲載することになりました。

私の分担は内科ですが, 表1にありますが斎藤 厚先生を委員長とする抗菌薬臨床評価法制定委員会の呼吸器系委員会での仕事を紹介申し上げるのが役目でございます。この委員会では, 2つの作業を行って参りました。1つは, 1993年から取り掛かった臨床治験の在り方に関する総論の作成であり, 1996年5月に『抗菌薬の臨床評価に関する一般指針 (案)』として報告致しました。これは, 本日の司会の砂川先生が代表となって同じ頃に出されました『砂川指針』, すなわち『抗菌薬臨床評価のガイドライン』と同様にICHの命題の下, 表2の一番上にあります1992年米国感染症学会のGeneral guidelineを共に参考にしながら, すり合わせも行いつつ作成したものです。若干の相違もありますので, 欧米との比較を含めて最初に簡単に触れたいと思います。2つ目は, この2つの総論を受けて昨年3月から取り掛かった各論, すなわち『呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法』の作成であり, 今度の学会で『案』として報告しました。後半ではその内容を紹介したいと思います。

表3, 4は, 砂川先生が前に作られました日米欧の比較の表に, その砂川指針と本委員会指針の内容を追記したものです。表は左から, 1992年のアメリカのGeneral guideline, その隣にそれを受けて作られた欧州のガイドライン, 真ん中がいわゆる桑原案と紺野案であ

表1 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

委 員	斎藤 厚 (委員長)	大泉耕太郎
	三木 文雄 力富 直人	古賀 宏延
	二木 芳人 草野 展周	渡辺 彰
担当理事	原 耕平 小林 宏行	副島 林造

作業①「抗菌薬の臨床評価に関する一般指針」

1993年8月～「総論」作成作業を開始

1995年5月: 「案」として総会に報告

1997年6月～「指針」として発効予定

②「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」

1996年3月～「呼吸器」各論」作成開始

1997年6月: 「案」として報告

り、多くの方が既に目を通されたことと思います。右2つが私が追記してみた砂川指針と本委員会指針に対する評価です。実はこの2つは、表中に矢印で示したように同じ点も多く、また、分けて書いたように相違点もありますが、基本的な考え方は実是一緒でございます。欧

表2 米・欧・日本の抗菌薬臨床評価法ガイドライン（一般指針）

米国感染症学会 (IDSA)	General Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti-Infective Drug Products. Clin. Infect. Dis. 15 (S-1): 5-32, 1992
欧州臨床微生物・感染症学会	European Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti-Infective Drug Products 1993
日本 1982年「桑原案」	「抗菌薬の適応のガイドライン」←「医薬品製造指針」に記載
1987年「紺野案」	「抗菌薬の適応のガイドライン（改正）」←厚生科学研究費によって検討されたが（案）のまま（＝桑原改訂案）
1996年「砂川案」	厚生科学研究費による研究報告「院内感染対策としての抗菌薬適正使用に関する一般指針」の中の「抗菌薬臨床評価のガイドライン」
1996年「化療案」	日本化学療法学会・抗菌薬臨床評価法制定委員会・呼吸器系委員会が案として報告した「抗菌薬の臨床評価に関する一般指針（案）」

米のガイドラインとの harmonization の立場に立っているものですが、欧米との最も大きな違いは、第2相と第3相試験の方法です。欧米では、第2相視点では患者条件を示しながら多数の疾患での比較試験を要求し、第3相ではさらに多数の疾患での拡大試験を要求していますが、本邦の砂川指針と委員会指針は桑原案と紺野案を踏襲しております。第2相は、これは議論のあるところですが、一般臨床試験と2用量での用量検討試験を、第3相は主軸となる比較試験を2つ（＝呼吸器と尿路）、及び一般臨床試験となっています。ただし、患者条件や小児・高齢者に関する記載、多施設試験の基準が明記されています。また、倫理面につきましては、砂川指針も委員会指針も、欧米と同様ではありますが、我が国のGCPの基準に準拠することを謳っています。以上、基本的な考え方は同じである、と思っております。

次は各論の内容です。委員会はこの度の学会で、表5に示した『呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）』を報告致しました。内容は順に、①疾患の概念・区分と抗菌薬臨床評価適応の範囲、②診断基準と評価対象採用基準、すなわち選択基準、③重症度と重篤度の判定基準、④有効性判定の基準、⑤最終評価、の5つに分かれており、以下、紹介致します。まず、疾患の概念・区分ですが、表6のように、米国では1から5までの疾患を要求しておりますが、この中の2と3は耳鼻科的疾患であるとして日本では外し、3つを対象とし

表3 抗菌薬臨床評価法ガイドライン；米・欧・日本（旧指針／砂川指針／本委員会指針）の比較I

項目	アメリカ (1992年)	欧州 (1993年)	日本		
			1982年／1987年（案）	1996年「砂川指針」	1996年本委員会「指針」
対象薬剤	全ての抗感染症薬	←	β-ラクタム薬が中心	全ての抗菌薬	←
記載内容	丁寧に分かりやすく記載	←	簡単に記載、一般ガイドライン記載部分省略	丁寧に分かりやすく記載	←
前臨床試験	目的・範囲・評価法などを詳細に記載	←	簡単に記載	アメリカと同様だが簡潔に記載	アメリカと同様の記載
第1相試験	目的・対象・評価法などを詳細に記載	←	簡単に記載	アメリカと同様	←
第2相試験	複数の疾患での比較試験を要求している患者の条件を記載	←	一般臨床試験及び用量設定試験を要求患者条件の記載なし	一般臨床試験と2用量での用量検討試験患者の条件を記載	←
第3相試験	拡大試験において有効性・安全性情報の追加疾患別に臨床試験方法について記載	←	主軸となる比較試験を2つ（呼吸器、尿路）及び一般臨床試験小児／高齢者記載なし	← 小児／高齢者記載あり	← （多施設試験の方法の記載あり、米国準拠）
第4相試験	治験当時と同じ臨床試験適応拡大、投与方法の改善、副作用のモニター	←	記載なし	目的・方法・評価法記載治験と同じレベルでの臨床試験も要求	簡潔に記載
倫理的側面	IRBの承認 謝礼 インフォームド・コンセント	監督当局の審査 ←	記載なし	簡潔に記載（GCP準拠） IRBの承認 インフォームド・コンセント	アメリカと同様だが、GCPに準拠し、IRBの承認、インフォームド・コンセント

表4 抗菌薬臨床評価法ガイドライン;米・欧・日本(旧指針/砂川指針/本委員会指針)の比較II

項目	アメリカ (1992年)	欧州 (1993年)	日本		
			1982年/87年(案)	1996年『砂川指針』	1996年本委員会『指針』
特殊な被験者集団	特性, 試験法, 年齢を定義	←	記載(-)	年齢区分は米国より詳細	←
小児	小児の特性と試験法	←	記載(-)	アメリカより詳細に記載	簡単に記載
妊娠可能な女性 妊婦・産褥婦	定義, 試験方法の記載	←	記載はあるが簡単	簡単に記載	アメリカと同様
生殖可能な男性	定義, 試験方法の記載	←	記載(-)	記載(-)	記載(-)
高齢者	年齢, 特徴, 試験方法の記載	←	記載(-)	年齢区分は米国より詳細	←
選択基準	詳細に記載	←	記載(-)	簡潔に記載(各論に委託)	←
除外基準	詳細に記載	←	記載(-)	詳細に記載(米国と相違)	←
試験のデザイン	無作為化, 盲検について記載	←	簡単に記載	簡単に記載	アメリカと同様に詳細
試験薬の投与	投与に関して詳細に記載	←	記載(-)	簡潔に記載	←
細菌学的効果	基準を詳細に記載	←	記載(-)	簡単に記載	アメリカと同様に詳細
最終評価	方法を記載	←	記載(-)	米欧基準への準拠を要求	簡潔に記載
予防投与	方法を記載	←	記載(-)	外科領域につき別添記載	疾患別指針に委託
安全性の評価	方法を記載	←	記載(-)	方法を記載	アメリカと同様
外国データの受け入れ	受け入れに関して記載	記載(-)	記載(-)	記載(-)	条件を挙げて記載

表5 「呼吸器感染症における新規抗微生物の臨床評価法(案)」

- 内容
1. 疾患の概念・区分と抗菌薬臨床評価適応の範囲
 2. 診断基準と評価対象採用基準(選択基準)
 3. 重症度および重篤度の判定基準
 4. 有効性判定の基準

微生物学的効果判定
臨床効果判定
 5. 最終評価

抗菌薬臨床評価法制定委員会(呼吸器系委員会; 1997年)

表6 疾患の概念・区分と抗菌薬臨床評価適応の範囲

<米国感染症学会>	<日本化学療法学会>
1. 連鎖球菌性咽頭炎, 扁桃炎	1. 急性上気道炎群 (急性扁桃炎, 急性咽喉頭炎, 急性気管支炎, 扁桃周囲膿瘍, 咽後膿瘍)
2. 中耳炎	2. 肺炎(肺化膿症や膿胸は別途に基準を作成)
3. 副鼻腔炎	3. 慢性肺疾患の急性増悪
4. 気管支炎	[起炎菌不明でも良質検体の例は採用]
5. 肺炎 [細菌感染症に限定]	

ました。1は急性上気道炎, ここには扁桃炎や咽喉頭炎と共に, 病態的には上気道炎に含まれるべき性質の急性気管支炎を含みました。2は肺炎であり, 3には米国では記載のない慢性肺疾患の急性増悪を取り上げました。日本におけるこれまでの実情を反映したものと考えます。微生物学的な適応範囲は, 表6に書いてあるように, 米国では細菌感染症に限定しておりますが, 日本では, ここは議論のあるところですが, 起炎菌不明でも良質な検体の例は採用し, マイコプラズマやクラミジアなどの診断基準を明記しました。

臨床評価に適する症例の選択基準を表7に示しました。臨床所見と, 微生物を含む検査成績を複数挙げ, これを必須項目と選択項目とに分けました。必須項目を必ず満たした上で, 表の下に示したように選択項目の幾つかを満足する例のみが採用となります。例えば, 細菌性の急性上気道炎では, 良質検体の例を含む起炎微生物の確定が必須であり, 残りの白血球数増多, 桿状核球増加, CRP増多, 発熱, の4つの内2つ以上が満足されれば採用となります。非細菌性上気道炎では治験例の解析結果から臨床症状, 特に持続咳嗽と咽頭痛が重要, と判明致しましたので, これを加えて6つの内3つ以上としました。なお, これらは, 肺炎や慢気の解析も同様ですが, 多数のケースカードの解析から相関度の高い項目を選び出したものであり, ご協力を賜りました各製薬会社に感謝を申し上げます。それでは, 実際の症例の, この選択基準との合致率を見てみます。

表8は急性上気道炎群の治験例での選択基準合致率です。この群では二重盲検比較試験がほとんどないため, 解析例は全て主治医の判断による採用例ですが, 扁桃炎と気管支炎では7割あるいはそれ以上が選択基準に合致していました。咽頭炎に多い非合致例の多くは, 微生物学的検査が不十分な例や, 平熱例, CRP正常値例あるいは欠測例ですが, 本来, 治験からは除外されるべきものと考えます。右は, 慢性肺疾患急性増悪の二重盲検試験例で項目別に合致率を見たものです。解析対象は, 左のFK037とCAZ比較試験の58例からAzithromycin/CAZ比較視点の38例までの計262例ですが, 合致率は体

表7 症例の選択基準（評価対象採用基準）

評価項目	急性上気道炎群		肺炎	慢性肺疾患 の急性増悪
	細菌性	非細菌性		
起炎微生物の確定	●*	●	○	○
白血球数の増多	○	○	◎	◎
好中球数の増多			◎	◎
桿状核球 $\geq 10\%$	○	○	◎	◎
CRPの増多	○	○	◎	●
赤沈値の亢進			◎	
体温 $\geq 37^\circ\text{C}$	○	○	○	○
湿性ラ音あり			○	
新たなX線陰影の出現	△***	△***	●	△***
呼吸器感染症状の存在 (咳, 膿性痰, 胸痛, 咽頭痛など)		○**	○	●
慢性肺疾患の存在				●

●必須項目, ○選択項目

- * 良質検体の例や血清学的診断基準を満たす例を含む
- ** 持続する咳嗽および咽頭痛の2つに分ける
- *** 肺炎の存在を否定する意味で必要
- **** いずれか1つ以上があること

選択項目に関する条件

急性上気道炎群	細菌性	4つのうち, 2つ以上を満足
	非細菌性	6つのうち, 3つ以上を満足
肺炎	4つのうち, 2つ以上を満足	
慢性肺疾患の急性増悪	3つがあることが望ましい	

表8 選択基準合致率（急性上気道炎群の治験症例）

疾患名	例数	選択基準に	
		合致	非合致
急性扁桃炎	100例	72例	28例
急性咽頭炎	34例	13例	21例
急性気管支炎	100例	70例	30例

非合致の理由（特に咽頭炎）

- ①微生物学的検査が不十分
……膿性検体（-）例など
- ②平熱例やCRP正常値例
- ③評価項目の欠測（特にCRP）

表9 項目別の選択基準合致率（慢性肺疾患の急性増悪／治験症例）

評価項目	試験名（解析対象例数*）			
	FK-037vsCAZ (58例)	SCE2787vsCAZ (100例)	T-3761vsTFLX (66例)	AZITHROvsCAZ (38例)
体温 ($>37^\circ\text{C}$)	71%	63%	58%	58%
白血球数 ($>8,000/\text{mm}^3$)	61%	69%	48%	50%
CRP ($>0.7\text{ mg/dl}$)	100%	95%	86%	95%

*解析対象は、起炎菌が確定して血液検査が追跡可能だった例に限定

温が58~71%, 白血球数が48~69%, CRPは86~100%でした。CRPが重要であることが伺われ、他の群では選択項目としていますが、慢性肺疾患群ではこれを必須項目としました。

次は、感染症重症度の判定方法です。表10のように、重症度の区分は従来どおり軽症、中等症、重症の3段階ですが、軽症と重症の基準を先に決め、それに適合しない例を中等症としたことが特徴です。また、重症度を決める項目は先の選択基準で用いたものを使用致します。すなわち、表10の1.の急性上気道炎群の重症度判定に

表10 感染症重症度の判定方法

- ▲ 軽症, 中等症, 重症の3段階に分ける
- ▲ 軽症と重症の基準を先に決め、それに適合しない例は中等症とする
- ▲ 評価項目には、先の「選択基準」で用いたものを使用

1. 急性上気道炎群

項目	軽症 (3項目中2つ 以上を満足)	中等症	重症 (3項目中2つ 以上を満足)
体温	$<37.5^\circ\text{C}$	軽症と重症のいずれにも該当しない症例	$\geq 38.6^\circ\text{C}$
白血球数	$<10,000/\text{mm}^3$		$\geq 15,000/\text{mm}^3$
CRP	$<4.0\text{ mg/dl}$		$\geq 10.0\text{ mg/dl}$

2. 肺炎

項目	軽症 (4項目中3つ 以上を満足)	中等症	重症 (4項目中3つ 以上を満足)
体温	$<37.5^\circ\text{C}$	軽症と重症のいずれにも該当しない症例	$\geq 38.6^\circ\text{C}$
X線点数*	<4 点		≥ 6 点
白血球数	$<10,000/\text{mm}^3$		$\geq 20,000/\text{mm}^3$
CRP	$<10.0\text{ mg/dl}$		$\geq 20.0\text{ mg/dl}$

*10点満点法

3. 慢性肺疾患の急性増悪

項目	軽症 (3項目全て満足)	中等症	重症 (3項目全て満足)
体温	$<37.5^\circ\text{C}$	軽症と重症のいずれにも該当しない症例	$\geq 39.0^\circ\text{C}$
白血球数	$<10,000/\text{mm}^3$		$\geq 15,000/\text{mm}^3$
CRP	$<5.0\text{ mg/dl}$		$\geq 10.0\text{ mg/dl}$

示したように、体温、白血球数、CRP の 3 項目中、基準を 2 つ以上満足するものがそれぞれ軽症と重症であり、他は全て中等症、ということになります。

図 1 は、最大 1,000 例を越える急性扁桃炎例の体温と白血球数、CRP の平均値を経口薬と注射薬とに分けたものです。これで分かるのは、経口薬群と注射群では重症度区分が全く異なることです。例えば例数の最も多い白血球数では、経口薬の重症例は注射薬の軽症や中等症と同じレベルです。これは、経口薬と注射薬の間では主治医が異なる重症度判断をしていることを意味しますが、委員会は、経口/注射に囚われず統一の重症度基準を作るべきである、と判断し、一つにまとめました。

表 10 の 2, 3 は肺炎と慢気の基準です。肺炎では体温、白血球数、CRP の他に胸部レ線点数が加わります。レ線の点数は、10 点満点法で軽症の 4 点は片肺の 1/5 から 1/6 程度、6 点は片肺のほぼ半分の陰影を表します。慢気だけは 3 項目を全て満足することが必要、としましたが、肺炎をも含めて二重盲検試験の成績を参照し、その判定結果に近づけようとしたものです。そこで、合致率を見てみたいと思います。表 11 は計 1,082 例の肺炎例での重症度合致率です。横軸にある主治医判定は、実

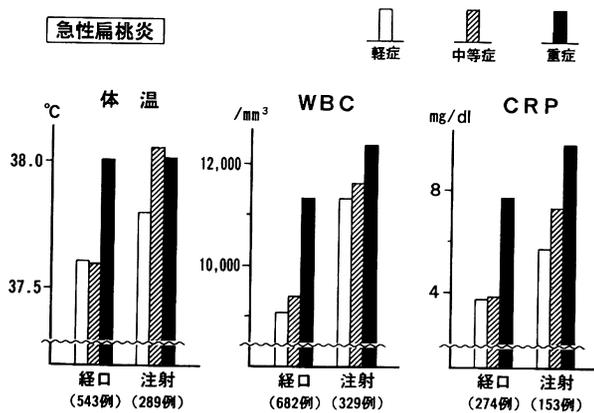


図 1

表 11 肺炎・重症度合致率 (二重盲検比較試験例)

今回の案による判定 ↓	主治医による判定		
	軽症 (471例)	中等症 (599例)	重症 (12例)
軽症 (380例)	335 (71.1%)	45 (■)	
中等症 (686例)	136 (■)	543 (90.7%)	7 (■)
重症 (16例)		11 (■)	5 (41.7%)

(一致率: 81.6%)

■主治医判定の方が妥当と考えられる例。それらの多くでは基礎疾患・合併症によって WBC や CRP が修飾されていた。

→そのような症例では考慮を加える必要がある旨を明記した。

際には小委員会の検討結果をも反映しております。縦軸が今回の案による判定ですが、太枠の中的一致例は 81.6% に昇りました。残りの 18.4% が不一致例ですが、この 199 例のケースカードを全て見直したところ、従来の判定が妥当と考えられるのは塗りつぶした 25 例のみであり、全体の 1,082 例中 2.3% のみでありました。したがって、今回の重症度判定基準は妥当なものと考えます。また、この 25 例の多くは基礎疾患や合併症によって白血球数や CRP が修飾されたものであり、ガイドラインには、そのような症例では考慮を加える必要がある旨を明記しました。

今回の案では表 12 のように、基礎疾患・合併症の重症度も規定しました。肺炎では、感染症の発症・経過・治療に影響を及ぼさないものを軽症、及ぼす可能性があるが軽度のものを中等症、大きな影響を及ぼすものを重症とし、慢気ではさらに、Hugh-Johns 分類による息切れの程度を加えて重症度を判定しました。その上で、表 13 のように、基礎疾患・合併症の重症度と先の感染症重症度を組み合わせて患者重篤度を判定することにしました。そして、同じ『重度』ではあっても、アミかけの所の例は通常の抗菌薬臨床評価には不相当であり、別途

表 12 「肺炎」と「慢性肺疾患の急性増悪」における基礎疾患・合併症の重症度

	肺炎	慢性肺疾患の急性増悪
軽症	感染症の発症、経過に影響を及ぼさないもの (高血圧、高脂血症、肝炎など)	Hugh-Johns 1 程度の息切れを持つ慢性肺疾患か心不全及び肺炎と同じ基礎疾患・合併症
中等症	影響を及ぼす可能性があるが、軽度のもの (軽度 COPD、軽度 DM など)	Hugh-Johns 2~3 の息切れを持つ慢性肺疾患か心不全及び肺炎と同じ基礎疾患・合併症
重症	発症、経過、治療効果に大きな影響を及ぼすもの (白血病、進行癌、膠原病、呼吸不全のある慢性気道疾患、うっ血性心不全など)	Hugh-Johns 4~5 の息切れを持つ慢性肺疾患か心不全及び肺炎と同じ基礎疾患・合併症、気管切開、人工呼吸器使用例

表 13 患者重篤度

▲「肺炎」と「慢性肺疾患の急性増悪」では、感染症の重症度と基礎疾患・合併症の重症度を組み合わせて患者重篤度を判定

▲ 重度の例は通常の抗菌薬臨床評価には不相当 (→別途)

		感染症重症度		
		軽症	中等症	重症
基礎疾患合併症の重症度	なし・	軽度	中等度	重度
	軽症	軽度	中等度	重度
	中等症	中等度	中等度	重度
	重症	重度	重度	重度

・「慢性肺疾患の急性増悪」では除外

表 14 有効性判定の考え方

判定時期; 「3 日後判定」と「7 日後判定」を行う。非細菌性の例や重症例で継続投与（～14 日まで）を要した例では「最終日判定」を行って補足する。
判定項目; 「微生物学的効果」と「臨床効果」の 2 つに分けて判定し、この 2 つを総合して評価するが、2 つの判定が相関しない時は「臨床効果」判定を優先。
判定区分; 「臨床効果」の判定は、「有効」、「無効」および「判定不能」の 3 つに区分する。

表 15 「7 日後判定」と「最終日判定」の一致率

解析対象: 慢性肺疾患の急性増悪に対して行われた 2 つの比較試験 (CFPMvsCAZ および GPFXvsOFLX) の計 257 例		
解析方法: 新基準を使って 7 日後判定を行い、2 つの試験において行われた従来の判定（大多数が「14 日後判定」の結果と比較する）。		
CFPM vs CAZ (129 例)	一致例 不一致例	124 例 (96.2%) 5 例……いずれも 7 日後には発熱や白血球増多が遷延しているため、新基準では「無効」となるが、その後改善が得られており、14 日後まで見る従来の判定では「有効」
GPFX vs OFLX (128 例)	一致例 不一致例	127 例 (99.2%) 1 例……7 日後に有効だが、その後菌交代症を起こしており、従来判定では「無効」

プロトコールを作成して治験を行うべき、としました。

次は有効性判定です。表 14 スライドのように、判定時期は「3 日後」と「7 日後」が原則です。非細菌性や重症例で最大 14 日までの継続投与を行った例は「最終日判定」を行って補足しますが、あくまでも原則は「3 日後」と「7 日後」です。微生物学的効果と臨床効果を総合して判定しますが、これも議論のあるところですが、判定が相関しない時には臨床効果を優先致します。判定は、有効、無効、判定不能の 3 区分のみであり、従来の著効や、やや有効はありません。ただし、「3 日後有効」という概念は従来の著効を反映するものと考えております。

表 15 スライドは、今回の大きな特徴である「7 日後判定」の妥当性を検証したものです。慢気の急性増悪に対して行われた Cefepime と CAZ 及び Grepafloxacin と Ofloxacin 比較試験の計 257 例において、新基準を使って 7 日後判定を行い、従来の判定結果、その大多数が 14 日後判定ですが、これと比較したものです。Cefepime/CAZ の 129 例では一致例が 96.2% であり、不一致例の 5 例も 7 日後には発熱や白血球数が遷延していたために新基準では無効となるものの、その後改善が得られており、14 日後まで見る従来の判定では有効となったものですが、新基準のもとでは継続投与を行うことになる例と考えられます。また、Grepafloxacin/

表 16 臨床効果判定基準

1-a. 急性上気道感染症群（細菌性）

評価項目	有効*	無効	判定不能
体温	<37℃への改善	有効の基準を満たさない例	各項目の判定が不可能な例
白血球数	<8,000/mm ³ への改善, あるいは施設の正常値への改善		
CRP	前値の 30% 以下への改善		

*上記 3 項目全てを満足するか、2 項目を満足して他の 1 項目の増悪が認められないもの

1-b. 急性上気道感染症群（非細菌性）

評価項目	有効*	無効	判定不能
体温	<37℃への改善	有効の基準を満たさない例	各項目の判定が不可能な例
白血球数	<8,000/mm ³ への改善, あるいは施設の正常値への改善		
CRP	前値の 30% 以下への改善		
持続咳嗽	消失		
咽頭痛	消失		

*上記 5 項目中 3 項目以上を満足し、かつ他の項目の増悪が認められないもの

2. 肺炎

評価項目	有効*	無効	判定不能
体温	<37℃への改善	有効の基準を満たさない例	各項目の判定が不可能な例
X 線点数	前値の 70% 以下に低下		
白血球数	<9,000/mm ³ に低下		
CRP	前値の 30% 以下への低下		

*上記 4 項目を全てを満足するか、3 項目を満足して他の 1 項目の増悪が認められないもの

3. 慢性肺疾患の急性増悪

評価項目	有効*	無効	判定不能
咳・痰	①痰膿性度の改善（膿性が粘膿性や粘性、膿粘性が粘性へ、②咳の減少 ③痰量の減少（定量では≤50%）	有効の基準を満たさない例	各項目の判定が不可能な例
体温	<37℃への改善		
白血球数	<8,000/mm ³ への改善, あるいは施設の正常値への改善		
CRP	前値の 50% 以下への改善 ～陰性化		

*①、②、③は必須、残りの 3 項目中 2 項目以上を満足して他の項目の増悪が認められないもの

OFLX の 128 例では 127 例が一致しました。残りの 1 例は 7 日後には確かに有効でしたが、その後菌交代症を起こして従来判定では無効となったものです。このような例は今回のガイドラインの方式では検出されなくなる可能性があります、最後に述べます最終評価の概念

で検討すべき性質のものとも考えます。また、『3日後』と『7日後』を主要評価日としたことは、従来の14日間投与方式を是正すると共に、抗菌薬の適正使用を推進する役目を果たすもの、と考えております。

臨床効果判定基準の実際です。表16の1は急性上気道炎群ですが、選択基準や重症度基準でも使用した3つの項目中2つ以上、非細菌性では5項目中3つ以上を満足して他の項目に増悪がなければ有効と判定致します。急性上気道炎群は先程も触れたように、オープン試験の成績しかありませんので、体温37℃や白血球数の8,000/mm³、CRPの30%以下という基準は、主に次に述べる肺炎や慢気の基準との整合性を図って決めております。しかし、表17のように、この判定基準での結果を主治医判定結果と比較しても概ね85~95%あるいはそれ以上という高い合致率を示しましたので、この基準は妥当と考えられます。

表16の2, 3は、上が肺炎の、下が慢気の臨床効果判定基準です。肺炎ではレ線点数を加えた4項目中3つ以上を満足して他の項目に増悪がなければ有効と判定します。慢気では、咳と痰の改善が重要であり、膿性度の改善、咳の減少、痰量の50%以下への減少を必須とし、残りの3項目中2つ以上を満足し、かつ他の項目に増悪がなければ有効と判定します。

表17 臨床効果判定基準合致率（急性上気道炎群の治験例）
選択基準合致例

疾患名	例数	合致 (%)	非合致*
急性扁桃炎	72例	64例 (89)	8例
急性咽頭炎	13例	11例 (85)	2例
急性気管支炎	70例	61例 (87)	9例

選択基準非合致例

疾患名	例数	合致 (%)	非合致*
急性扁桃炎	28例	26例 (93)	2例
急性咽頭炎	21例	19例 (90)	2例
急性気管支炎	30例	22例 (73)	8例

*非合致例の多くでは、主治医の方が有効性を高く判定していた

表18 肺炎効果判定基準案の検討成績（二重盲検比較試験例）

- 「主治医判定著効例」中、今回の3日後有効の判定基準を満足する例は判定可能134例中106例(79.1%)。不満足28例中、主治医判定の方が妥当と思われるのは0例。
- 「主治医判定有効例」中、今回の7日後有効の判定基準を満足する例は判定可能711例中610例(85.8%)。不満足101例中、主治医判定の方が妥当と思われるのは12例。
- 「主治医判定やや有効例」中、今回の3, 7日後有効判定基準を満足する例は判定可能17例中3例(17.6%)。この3例中、主治医判定の方が妥当と思われるのは0例。
- 「主治医判定無効例」中、今回の3, 7日後有効判定基準を満足する例は判定可能46例中0例(0%)

表19 微生物学的効果判定基準

a) 消失	f) 一部消失
b) 推定消失	g) 重複感染
c) 存続	h) 菌交代現象
d) 再出現（一時消失）	i) 菌交代症
e) 減少	j) 判定不能

『抗菌薬の臨床評価に関する一般指針』（総論）
に準拠

表20 最終評価

病態や病原微生物によっては、治療終了後も一定期間の経過観察が必要。

- ・基礎疾患を有する例での重症呼吸器感染症
マイコプラズマ感染症
- ・クラミジア感染症

特に慢性肺疾患の急性増悪例での有効例では、薬剤投与中止後に再燃や再感染をみることもあり、その前後での微生物学的検査が有用である。

治療終了後の経過観察の期間は1週間程度が適当であるが、あらかじめプロトコールに記載しておくことが望ましい。

表18は、肺炎の効果判定基準の妥当性について、合計908例で検証したものです。1番の主治医判定で著効とされた134例中、今回の3日後有効の基準を満足する例は106例、79.1%であり、同様に2番の主治医有効の711例中610例、85.8%は7日後有効の基準を満足致しました。一方、3番の主治医がやや有効とした17例中、今回の基準で有効となる例は3例でしたが、ケースカードを見るといずれもやはり有効と判断して良い例でした。また、4番の主治医が無効とした46例中、今回の基準で有効となる例は全くありませんでした。このように今回の臨床効果判定基準は、従来の成績と高い相関を示しており、妥当な基準であると考えております。

表19は、有効性判定のもう一つの柱である微生物学的効果判定基準ですが、昨年報告した総論に準拠しておりますので、判定区分項目だけを書き出しました。内容については総論と各論の双方にありますのでご参照下さい。さて、表20のように、今回、欧米と同様な最終評価の考え方を取り入れました。『望ましい』という表現とはしましたが、病態や病原微生物によっては治療終了後も一定期間、これは1週間程度と考えますが、経過観察が重要であります。対象は、基礎疾患を有する例での重症呼吸器感染症やマイコプラズマ感染症、クラミジア感染症ですが、特に慢性肺疾患の急性増悪例の有効例では、薬剤投与中止後に再燃や再感染をみることもあり、その前後での微生物学的検査が有用でもあります。

以上、抗菌薬臨床評価法制定委員会の呼吸器系委員会における2つの仕事、特に『呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法』の内容を中心に述べました。以上です。ありがとうございました。

② 泌尿器科

小野寺昭一

東京慈恵会医科大学泌尿器科

泌尿器科領域の感染症に対する抗菌薬の臨床評価法として、わが国では、多くの先生方のご努力により UTI 薬効評価基準が制定され、長い間運用されてまいりました。しかし、FDA, ヨーロッパの新しいガイドラインが公表されるに至って、泌尿器科領域においても UTI 薬効評価基準をみなおし、FDA, ヨーロッパのガイドラインにハーモナイズさせた新しい臨床評価法について検討する必要性が生じてまいりました。今回の報告では、FDA, ヨーロッパのガイドラインとの相違点について述べ、ハーモナイゼーションの過程と新しい UTI 薬効評価基準作成の経緯について、表 1 に示しますように、河田先生を委員長とする抗菌薬臨床評価制定委員会、泌尿器系委員会での議論も含めて述べさせて頂きたいと思えます。また、尿路感染症の臨床試験のなかで、常に大きな問題となる用量設定試験についても改めて問題点を指摘してみたいと思えます。

表 2 は今回の改訂にあたっての基本方針を示したものであります。第 1 に、従来の UTI 薬効評価基準により評価された過去の成績と比較できるように、可能な範囲で UTI 薬効評価基準の判定法を残す。第 2 に、すでに公表された IDSA/FDA ガイドライン、ヨーロッパガイドラインに可能な限り歩み寄るようにする。そして第 3 に今回は暫定的なものとし、数年後に見直しを行って最終的な基準を作成することとする。の 3 点であります。表 3 は、欧米のガイドラインと UTI 薬効評価基準の疾患分類上の違いを示したものでありますが、大きく異なりますのは、1 つには、男性の感染症の扱いで

表 1 日本泌尿器科学会臨床評価制定委員会泌尿器系委員会

委員長	河田幸道
委員	小野憲昭, 川原元司, 斎藤 功, 坂 義人, 松井 隆, 小野寺昭一, 八木澤守正, 渡辺二郎

(順不同)

表 2 UTI 薬効評価基準改訂の趣旨と基本方針

1. 従来の UTI 薬効評価基準により評価された過去の成績と比較するため、可能な範囲内で UTI 薬効評価基準の判定法を残す。
2. FDA ガイドライン、ヨーロッパガイドラインに可能な限り歩み寄ることとする。
3. 今回の改訂案は暫定的なものとし、今後この改訂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。

今回の改訂案は、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する。

表 3 IDSA/FDA ガイドライン, European ガイドライン
Japanese Criteria との相違点 - 疾患分類上の違い -

IDSA/FDA	European	Japanese
急性単純性尿路感染症 (女性)	急性単純性尿路感染症 (女性)	急性単純性膀胱炎 (女性)
急性単純性腎盂腎炎	急性単純性腎盂腎炎	急性単純性腎盂腎炎
複雑性尿路感染症	複雑性尿路感染症	複雑性尿路感染症
尿路感染症 (男性)	尿路感染症 (男性)	前立腺炎
無症候性細菌尿	無症候性細菌尿	記載なし
再発性尿路感染症の予 防投与	再発性尿路感染症の予 防投与	記載なし
カンジダ尿症	カンジダ尿症	記載なし

あり、欧米では、複雑性のなかで UTI in Men として分けているのに対し、UTI 薬効評価基準では、複雑性のなかで男女を区別していない点であります。また、欧米では、無症候性細菌尿、再発性尿路感染症、カンジダ尿症なども別に定めているのが特徴であります。

表 4 は、急性単純性膀胱炎における患者条件の違いを示したものであります。まず年齢であります。わが国では、16 歳以上 70 歳未満となっております。FDA, ヨーロッパとも規定されておられません。後に、日本でのデータを集めた結果は、10 歳代の症例の占める割合は極めて低く、最終的には、同意の問題も含めて 20 歳以上ということになりました。次に症状であります。日本では、排尿痛だけを取り上げておりましたが、欧米では、排尿痛、尿意切迫、頻尿、下腹部痛のうち、何れかを有するものとなっております。頻度的には、排尿痛が最も多いものでありますが、これも結果として欧米にハーモナイズさせることになりました。次に大きな問題となったのが、膿尿と細菌尿の扱いであります。わが国では遠心尿を用い、鏡検法で 10 個以上の白血球が必要とされておりましたが、欧米では、非遠心尿を用い、計算盤を使用して 1 mm³ あたり 10 個以上の白血球が必要とされております。この点につきましては、後に述べますが、精度的には計算盤を使用した方が優れていることとありました。ただ、実際問題として、現在の中央検査部に依頼するシステムでは計算盤による測定は困難な面があり、問題が残るところだと思われ。細菌尿につきましては、わが国では、カテーテル尿を用い、10⁴cfu/ml 以上という条件でありましたが、欧米では中間尿を用い、10³CFU/ml 以上という条件であります。当然、この程度の少ない菌数であれば、コンタミが多くなる可能性があり、菌種のしぼりが入っております。すなわち、Enterobacteriaceae, Enterococci, *S. saprophyticus* などに限定され、かつ単数菌感染とされております。この点についても採尿法、菌種の扱いなど、多くの議論があったところでもあります。

表 5 は投与期間と効果の判定の違いについてであります。とくに尿培養の時期については、わが国では、投

表 4 Differences in Clinical Evaluation
- Acute Uncomplicated Cystitis -
(Inclusion criteria)

	IDSA/FDA Guidelines	European Guidelines	Japanese Criteria
Age	Not fixed	Not fixed	≥ 16 y.o. < 70 y.o.
Sex	Female	Female	Female
Duration of symptoms from onset	< 10days	< 10days	≤ 14days
presence of symptoms	Dysuria Urgency Frequency Suprapubic pain	Dysuria Urgency Frequency Suprapubic pain	Dysuria
Pyuria	≥ 10 WBC/mm ³	≥ 10 WBC/mm ³	≥ 10 WBC/hpf
Bacteriuria	≥ 10 ³ cfu/ml (MSU*)	≥ 10 ³ cfu/ml (MSU*)	≥ 10 ⁴ cfu/ml (catheterized urine)
Uropathogen	Single species [Enterobacteriaceae Enterococci Staphylococcus saprophyticus]	Single species [Enterobacteriaceae Enterococci Staphylococcus saprophyticus]	Not specified

*Midstream urine

表 5 Differences in Clinical Evaluation
- Acute Uncomplicated Cystitis -
(Evaluation) (1)

	IDSA/FDA Guidelines	European Guidelines	Japanese Criteria
Duration of treatment	Short course therapy (single dose - 3 days) Conventional therapy (7 - 14 days)	Short course therapy (single dose - 3 days) Conventional therapy (5 - 14 days)	3 or 7 days
Time of urine culture	Pretreatment 3 - 5 days after initiation (if symptoms worse) 5 - 9 days after completion 4 - 6 weeks after completion	Pretreatment 3 - 5 days after initiation (if symptoms worse) 5 - 9 days after completion 4 - 6 weeks after completion	Pretreatment End of treatment 7 days after completion (optional)
Parameter of evaluation	Symptom Pyuria Bacteriuria	Symptom Pyuria Bacteriuria	Symptom (dysuria) Pyuria Bacteriuria

*Midstream urine

与前, 投与終了時とされ, 可能な場合は再発判定を行うとなっておりますが, 欧米では, 投与前, 投与終了 5~9 日後, および 4~6 週後と大きく異なっております。これまでの UTI 薬効評価基準がどちらかと言えば薬剤の効果の評価に重点をおいておりましたが, 欧米では治療判定に重点をおいているというのが大きな違いと言えると思われます。

表 6 は複雑性尿路感染症における患者条件の違いを示したものであります。1 つには, 単純性と同じように年齢の違いがあります。さらに, 症状についてであります。UTI 薬効評価基準では症状の有無を問わないの対

し, 欧米では排尿痛, 尿意切迫, 頻尿, 発熱, 腰痛, CVA の痛みなど症状を有するものとなっております。

細菌尿につきましては, わが国では, 男女とも 10⁴/ml 以上で, 男性は中間尿, 女性はカテーテル尿となっておりますが, 欧米では女性のみを対象としているためか, 中間尿で 10⁵/ml 以上となっております。表 7 の効果の判定法につきましては, 評価のパラメータに欧米では症状が入っていることが大きな違いであります。さらに臨床効果の判定につきましては Microbiological outcome, Clinical outcome に分かれており, 10⁴cfu/ml 以上の菌が残っている場合は, Microbiologic failure, 4~6 週後に

表6 Differences in Clinical Evaluation
- Complicated UTI -
(Inclusion criteria) (1)

	IDSA/FDA Guidelines	European Guidelines	Japanese Criteria
Age	Not fixed	Not fixed	≥ 16 y.o.
Presence of symptoms	Dysuria	Dysuria	Not specified
	Urgency	Urgency	[symptomatic] [asymptomatic]
	Frequency	Frequency	
	Suprapubic pain	Suprapubic pain	
	Fever (chills)	Fever (chills)	
	Flank pain	Flank pain	
	Costovertebral angle tenderness	Costovertebral angle tenderness	
Pyuria	≥ 10 WBC/mm ³	≥ 10 WBC/mm ³	≥ 5 WBC/hpf
Bacteriuria	≥ 10 ⁶ cfu/ml of uropathogen (MSU*)	≥ 10 ⁶ cfu/ml of uropathogen (MSU*) (≥ 10 ⁴ : catheterized urine)	≥ 10 ⁴ cfu/ml male: MSU* female: catheterized urine

*Midstream urine

表7 Differences in Clinical Evaluation
- Complicated UTI -
(Evaluation) (2)

	IDSA/FDA Guidelines	European Guidelines	Japanese Criteria
Parameter of evaluation	Symptom Bacteriuria	Symptom Bacteriuria	Pyuria Bacteriuria
Definition of outcomes	● Microbiologic failure ≥ 10 ⁴ cfu/ml (3-5 days after initiation)	● Microbiologic failure ≥ 10 ⁴ cfu/ml (3-5 days after initiation)	Overall clinical 3 grades [Excellent] [Moderate] [Poor]
	● Clinical failure Presence of urinary symptoms (4-6 weeks after completion)	● Clinical failure Presence of urinary symptoms (4-6 weeks after completion)	

尿路症状が残っている場合は Clinical failure とされており、わが国では膿尿と細菌尿の推移の組合せによって著効、有効、無効の3段階評価となっておりますので、この点も大きな違いであります。ただ、評価制定委員会でも議論が多かった点であります。基礎疾患を有する複雑性 UTI において、投与終了4~6週後に何らかの尿路症状があったとしても、それが感染に由来する症状かどうかは判断ができないのではないかとということが問題になると思われま。

図1, 2は、膿尿の検査における鏡検法とコバスラドを用いた直接法の相関をみたものでありますが、複雑性尿路感染症におきまして必ずしも良い相関は得られておりません。ただ、これは、コバ法による白血球数を、マイナスから3プラスまでグレード別にしてみると良い相関がみられ、また、コバ法のメリットとしては遠心操作を行わないために、白血球が壊されず精度的には優れているということでコバ法が採用されることになりました。

今回の UTI 薬効評価基準の主な改訂点を表8~10示します。採尿法として中間尿の採用を取り入れておりま

すが、マニュアルにしたがった中間尿の採取法について、かなりくわしく示されております。膿尿は、計算盤による方法を取り入れ、細菌尿についても、10⁴cfu/ml以上に変更しております。菌種については欧米のように、Uropathogen について明確に記載してはありますが、明らかな汚染菌は除外するようになっております。スライド右は複雑性の尿路感染症の改訂点を示しておりますが、性別は男女を問わないが、男性においては前立腺炎の既往を有する症例は除外することになっております。さらに大きな変更点として、症状のあるものを対象とする、投薬前の生菌数は男性は10⁴cfu/ml、女性は10⁵cfu/ml とすることなどいずれもハーモナイズされた点であります。

効果の判定につきましても、変更が行われておりますが、単純性、複雑性に共通して、投薬終了時、投薬終了5~9日後、投薬終了4~6週後になっております。従来どおり、投薬終了時の判定を主判定としておりますが、これを早期薬効判定とし、投薬終了後5~9日後における判定を後期薬効判定として、この判定を、FDA、ヨーロッパガイドラインとの重要な接点として扱うことにな

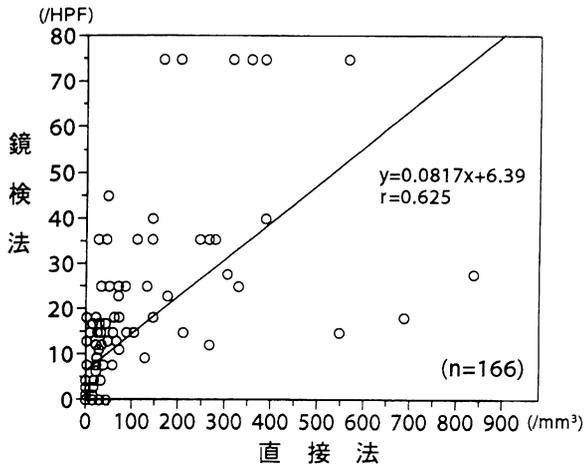


図1 直接法（コバ法）と鏡検法の相関性
（急性単純性膀胱炎）

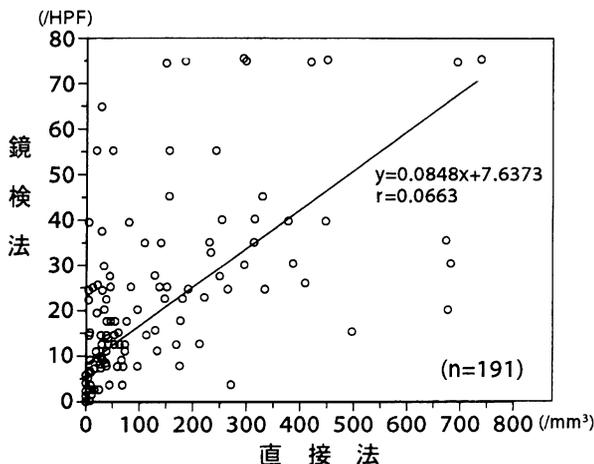


図2 直接法（コバ法）と鏡検法の相関性
（複雑性尿路感染症）

表8 UTI薬効評価基準の改訂:急性単純性膀胱炎

1. 採尿法

カテーテル採尿を原則とするが、中間尿も採用する。（採尿方法記載）

2. 膿尿の検査法

非遠心尿を用い、計算盤にて定量的に測定する。

3. 患者条件

- 1) 20歳以上、70歳未満の女性。閉経の有無を記載。
- 2) 自覚症状として排尿痛、頻尿、尿意切迫感、下腹部痛の何れかを有するもの。
- 3) 発症4週間以内に膀胱炎の症状のないもの。
- 4) 投薬前膿尿 ≥ 10 WBCs/mm³
- 5) 投薬前生菌数 $\geq 10^3$ cfu/ml
- 6) 発症よりの経過が10日以内のもの
- 7) 菌種: *Corynebacterium* spp. *Lactobacillus* spp など疾患に関与しない菌種のみが分離された症例は除外

っております。投薬終了後、4～6週後の判定は治癒判定とされておりますが、これは現実には努力目標と言わざるを得ないのが現状であろうと思います。

次に、旧判定と新しい薬効評価基準での効果判定を比較した成績について示したいと思っております。表11は、急

表9 UTI薬効評価基準の改訂:複雑性尿路感染症

1. 患者条件

- 1) 年齢: 20歳以上、上限を定めませんが、臨床試験の段階毎に上限を定めることが望ましい。
- 2) 性別: 問わないが、男性において前立腺炎を疑わせる症状、所見を呈する症例、過去1年以内の前立腺炎の既往を有する症例は除外。
- 3) 症状: 原則として発熱、排尿痛、尿意切迫感、頻尿、下腹部痛、悪寒、CVAの圧痛のあるものとする。
- 4) 膿尿: 投薬前膿尿 ≥ 10 WBCs/mm³
- 5) 菌数: 投薬前菌数 $\geq 10^4$ CFU/ml（男性の中間尿、女性カテーテル尿）
投薬前菌数 $\geq 10^6$ CFU/ml（女性の中間尿）
- 6) 基礎疾患: 種類、程度は規定しない。高窒素血症、腎移植術後、糖尿病などの全身性基礎疾患のみの症例は含めない。
- 7) 投薬期間: 5日（注射剤）または7日（経口剤）とする。

表10 UTI薬効評価基準の改訂（効果の判定）

1) 臨床効果の判定時期

投薬終了時、投薬終了5～9日後、投薬終了4～6週間とする。ただし、従来どおり投薬終了時の判定を主判定とする。

2) 投薬終了時における臨床効果の判定（早期薬効判定）

自覚症状、膿尿、細菌尿に対する効果から総合臨床効果として著効、有効、無効の3段階に評価

3) 投薬終了5～9日後における臨床効果の判定（後期薬効判定）

Clinical outcome: Cure of Failure

Microbiological outcome: Eradication or Failure

4) 投薬終了4～6週間における臨床効果の判定（治癒判定）

Clinical outcome: Cure or Failure

Microbiological outcome: Eradication or Failure

性単純性膀胱炎の成績であります。早期薬効判定についてみますと、旧判定と第4版の判定でほとんど差はみられておりません。表12は、複雑性尿路感染症における薬効判定を比較したものでありますが、有効率はやはりほぼ同様であります。第4版判定で症例数が少なくなっておりますが、これらはどれも女性で、 10^4 cfu/mlの菌数しか得られず脱落した症例でありました。

次に、複雑性尿路感染症を対象として、自覚症状の有無で分けて、第4版の判定を行ってみました（表13）。自覚症状ありが54例、自覚症状なしが56例とほぼ同数で、予想以上に自覚症状なしの症例が多い結果でありましたが、有効率につきましては、SY群、コントロール群とも自覚症状の有無で有意差は認められませんでした。この結果の解釈につきましては、色々な意見があることと思いますが、今後症例を積み重ねて、自覚症状の有無による層別解析を行っていく必要があると考えております。表14は急性単純性膀胱炎における分離菌とUropathogenとの関連をみたものであります。Uropathogen以外では*S. epidermidis*が問題になりますが、これらを除いてUropathogenに限定した場合は、除外率は8.1%となります。複数菌感染例10例も除きますと除外率は12.6%となります。これらの菌種の扱

表 11 旧判定と第 4 版判定による薬効評価の比較
急性単純性膀胱炎, 前期第 II 相試験 (SY5555)

旧判定		投与量別総合臨床効果			
1 日投与量	症例数	著 効	有 効	無 効	有効率 (%)
150 mg×3	18	15	3		18/18 (100)
200 mg×3	2	1	1		2/ 2 (100)
合 計	20	16	4		20/20 (100)

総合臨床効果

著 効	16 (80.0)	総合臨床効果 (%) 20/20 (100%)
有 効	4 (20.0)	
無 効	0	

第 4 版判定		投与量別総合臨床効果			
1 日投与量	症例数	著 効	有 効	無 効	有効率 (%)
150 mg×3	17	14	3		17/17 (100)
200 mg×3	2	1	1		2/ 2 (100)
合 計	19	15	4		19/19 (100)

総合臨床効果

著 効	15 (78.9)	総合臨床効果 (%) 19/19 (100%)
有 効	4 (21.1)	
無 効	0	

表 12 旧判定と第 4 版判定による薬効評価の比較
複雑性尿路感染症, 第 III 相比較試験 (SY5555)

旧判定		総合臨床効果		
著 効	SY5555	69 (62.2)	有効率 (%) SY5555: 91/111 (82.0) CTM-HE: 72/99 (72.7)	
	CTM-HE	51 (51.5)		
有 効	SY5555	22 (19.8)		
	CTM-HE	21 (21.2)		
無 効	SY5555	20 (18.0)		
	CTM-HE	27 (27.3)		

第 4 版判定		総合臨床効果		
著効	SY5555	69 (62.7)	有効率 (%) SY5555: 90/110 (81.8) CTM-HE: 70/96 (72.9)	
	CTM-HE	49 (51.0)		
有効	SY5555	21 (19.1)		
	CTM-HE	21 (21.9)		
無効	SY5555	20 (18.2)		
	CTM-HE	26 (27.1)		

表 13 自覚症状の有無による薬効評価の比較
複雑性尿路感染症, 第 III 相比較試験 (SY5555)

第 4 版判定・自覚症状あり				有効率 (%) SY5555: 46/54 (85.2) CTM-HE: 38/49 (77.6)
著 効	SY5555	35 (64.8)	CTM-HE	
	CTM-HE	25 (51.0)		
有 効	SY5555	11 (20.4)	CTM-HE	
	CTM-HE	13 (26.5)		
無 効	SY5555	8 (14.8)	CTM-HE	
	CTM-HE	11 (22.4)		

第 4 版判定・自覚症状なし				有効率 (%) SY5555: 44/56 (78.6) CTM-HE: 32/47 (68.1)
著 効	SY5555	34 (60.7)	CTM-HE	
	CTM-HE	24 (51.1)		
有 効	SY5555	10 (17.9)	CTM-HE	
	CTM-HE	8 (17.0)		
無 効	SY5555	12 (21.4)	CTM-HE	
	CTM-HE	15 (31.9)		

いにつきましては、今後プロトコル毎に定めていく必要があると思われます。

最後に尿路感染症における、至適用量設定試験の問題点について触れたいと思います。表 15 は、SY-5555 における用量設定の経緯を示したものでありますが、この試験では各群において有効率や副作用の発現率に差はみられないものの、UTI 総合臨床効果において H 群、高用量群が優れていること、主治医判定の有効率においてやはり H 群が優れ、投与後出現菌の出現率が H 群にお

表 14 急性単純性膀胱炎における分離菌
-S-1108 における臨床試験-

UTI 薬効評価基準 (第 4 版) 合致例	
1) 単数菌感染例 (101 例)	<i>E. coli</i> : 80, <i>K. pneumoniae</i> : 4, <i>P. mirabilis</i> : 2, <i>E. aerogenes</i> : 1 <i>C. diversus</i> : 1, <i>E. faecalis</i> : 2, <i>E. avium</i> : 1, <i>S. saprophyticus</i> : 1 <i>S. epidermidis</i> : 5, CNS: 3, GNR: 1
2) 複数菌感染例 (10 例)	Uropathogen 以外分離菌: 5 株
Uropathogen に限定: 除外率: 8.1 % (9/111)	
複数菌感染を含めた場合: 除外率: 12.6 % (14/111)	

表 15 SY5555 の至適用量決定経緯

1) UTI 総合臨床効果			
	L 群	H 群	C 群
膿尿に対する効果	75.0 % (20/32)	80.0 % (20/25)	62.5 % (15/24)
細菌尿に対する効果	96.9 % (31/32)	92.0 % (23/25)	95.8 % (23/24)
総合臨床効果 (有効率)	87.5 % (28/32)	88.0 % (22/25)	75.0 % (18/24)
総合臨床効果 (著効率)	31.3 % (10/32)	44.0 % (11/25)	29.2 % (7/24)
2) 主治医判定臨床効果			
	L 群	H 群	C 群
有効率	65.6 % (21/32)	84.0 % (21/25)	75.0 % (18/24)
著効率	34.4 % (11/32)	48.0 % (12/25)	33.3 % (8/24)
3) 投与後出現菌			
	L 群	H 群	C 群
出現率	50.0 % (16/32)	28.0 % (7/25)	58.3 % (14/24)
4) 副作用			
	L 群	H 群	C 群
発現率	0 % (0/41)	2.6 % (1/38)	5.7 % (2/35)
5) 臨床検査値異常変動			
	L 群	H 群	C 群
発現率	7.3 % (3/41)	5.6 % (2/36)	9.4 % (3/32)

いて低いことで H 群が至適用量とされております。一方、表 16 は、S-1108 の至適用量の設定経緯であります。この場合は、UTI 総合臨床効果、主治医判定臨床効果とも L 群、低用量群が優れ、副作用の発現頻度が L 群が低いことから、低用量群が至適用量とされたということでもあります。これらの成績は、至適用量の決定は各試験毎に解釈が異なり、必ずしも一貫したものがないという現状を示しているものと思われませんが、ある意味では、尿路感染症における至適用量設定試験の限界を示しているものとも考えられます。

表 17 は、ガイドラインの問題点として、UTI の臨床評価において用量設定試験は必要かという問題を示した

表 16 S-1108 の至適用量決定経緯

1) UTI 総合臨床効果			
	L 群	H 群	C 群
膿尿に対する効果	50.0 % (8/16)	53.3 % (8/15)	75.0 % (6/8)
細菌尿に対する効果	50.0 % (8/16)	80.0 % (12/15)	100 % (8/8)
総合臨床効果 (有効率)	93.8 % (15/16)	86.7 % (13/16)	100 % (8/8)
総合臨床効果 (著効率)	50.0 % (8/16)	40.0 % (6/15)	37.5 % (3/8)
2) 主治医判定臨床効果			
	L 群	H 群	C 群
有効率	87.5 % (14/16)	86.7 % (13/15)	87.5 % (7/8)
著効率	37.5 % (6/16)	40.0 % (6/15)	25.0 % (2/8)
3) 投与後出現菌			
	L 群	H 群	C 群
出現率	25.0 % (4/16)	33.3 % (5/15)	50.0 % (4/8)
4) 副作用			
	L 群	H 群	C 群
発現率	0 % (0/22)	4.2 % (1/24)	4.2 % (1/24)
	L 群	H 群	C 群
発現率	5.9 % (1/17)	5.9 % (1/17)	14.3 % (3/21)

表 17 抗菌薬臨床評価のガイドラインにおける問題点
尿路感染症の臨床評価において用量設定試験は必要か？

- 臨床用量は、細菌に対する抗菌力と体内動態 (尿中濃度) から推定が可能である。
- β -ラクタム薬、ニューキノロン薬の臨床試験では、有効率は頭打ちとなり、常用量と高用量で用量反応性が示唆できる成績は得られない。
- 低用量の投与は倫理的に問題がある。

ものであります。すでに、指摘されているように、臨床用量は、抗菌力と、体内動態から推定が可能であること、最近の抗菌薬では、有効率は頭打ちとなり、常用量と高用量で用量反応性が得られることは少ない点、あるいは、低用量での投与は倫理的に問題があるなどの理由から、用量設定試験の必要性について疑問を投げかける意見が多いのが事実であります。新しいガイドラインでは、用量設定試験に代わり、用量検討試験と、表現が変わっておりますが、先に示した用量設定試験の結果をみても、個人的な意見として、2群あるいは3群比較の用量設定試験は根本的にみなおす必要があると考えております。

③ 外科領域感染症

谷村 弘

和歌山県立医科大学第2外科

1. 外科感染症の変遷

まず、外科感染症が最近大きく変遷してしまっている現実を理解すべきであります(表1)。

1) 表在性皮膚軟部組織感染症患者は一般外科には行かず皮膚科を受診するなど、適応疾患を検討すべき診療科の変更が必要であります。

2) CT, 超音波検査(US)など画像診断の驚異的な進歩により経皮的なドレナージが容易に施行され、急性胆嚢炎も手術以外の治療ができるようになり抗菌薬の評価法の変更がせまられています。

3) 抗菌薬の抗菌力の向上に加えて画像診断による病態把握により、急性腹症の激減により重症度も変化しました。例えば、急性虫垂炎など、治験対象が注射用から経口抗菌薬に変更できるようになりました。

4) さらに、腹腔鏡手術の出現により手術術式そのものの変化も大きいと言えます。

5) 手術創が離解(多開)しても直ちに縫合すれば、

表1 外科感染症の変遷

1. 診療科の変更	表在性皮膚軟部組織感染症患者の受診 一般外科の外来から皮膚科へ
2. 画像診断の驚異的な進歩	CT, US: 経皮的ドレナージの発達 急性胆嚢炎の手術以外の治療法の開発
3. 治験対象が注射用から経口抗菌薬に変更	重症度の変化(急性腹症の激減) 抗菌力の向上, 画像診断による病態把握 例: 急性虫垂炎
4. 手術術式の変化	腹腔鏡下手術の出現
5. 手術創感染の変化	離解(多開)しても直ちに再縫合 切傷, 咬傷, 擦過傷の感染と手術創感染は異なる

表2 内科医と外科医の認識の差

1. 肺炎	市中肺炎, 院内肺炎(内科)と 術後肺炎(外科)の相違
2. 敗血症	血液疾患の敗血症(内科)と 多臓器不全MOFの敗血症(外科)の相違

従来のように、二次感染が難治性になることはありません。手術創感染の変化も大きく、切傷や咬傷や擦過傷感染と手術創感染は異なることをよく理解すべきでありましょう。

さらに、内科医と外科医の認識の差が大きい(表2)と言えます。例えば、主軸と称して内科で症例の集積が行われ、集計されてしまっているものとして肺炎がありますが、内科医の取り扱う市中肺炎や院内肺炎と外科における術後肺炎は異なりますし、敗血症についても血液疾患による敗血症と、外科における多臓器不全による敗血症とも大いに異なります。

2. 抗菌薬臨床評価ガイドラインに取り上げられている外科感染症に関する問題点

厚生省薬務局による「抗菌薬臨床評価ガイドライン(案)」(平成8年11月20日)に対して、外科感染症に関する意見を述べます。

1) 原則として分離菌の推移が検討された症例数として示されている統一した適応疾患の決定に必要な必須(最低)治験例数に関して、注射用抗菌薬としては、全身性感染症では敗血症5例、深在性皮膚感染症では、化膿性筋炎3例(蜂巣炎・丹毒・リンパ管炎・リンパ節炎)5例、外科領域感染症では、手術創感染3例(適応菌種によっては外傷・熱傷による感染を含める場合は10例)、胆道感染症(胆嚢炎, 胆管炎各3例, 肝膿瘍5例)、腹腔内感染症(腹腔内膿瘍, 腹膜炎各5例)となっており(表3)、経口抗菌薬としては、表在性皮膚感染症のほか、乳腺炎と肛門周囲膿瘍各2例を含む計10例とされています(表4)。

独立した適応疾患として、胆道感染症については、主軸となる比較試験で有効性、安全性が確認されれば原因菌として頻度の高い細菌に対する抗菌力、薬物動態、定められた例数異常の症例を含む一般臨床試験成績から適応を決定するとされ、腹膜炎については、同様の記載の後に、主軸となる比較試験が実施されていないか、有効性、安全性が確認されていない場合には、外科領域感染症として腹膜炎の比較試験で有効性、安全性が認められた場合には、原因菌として頻度の高い細菌に対する抗菌力、薬物動態、定められた例数以上の症例を含む一般臨床試験成績から適応を決定します。ただし、脳室腹腔シャント(VPシャント)や持続性腹膜透析(CAPD)による腹膜炎は別途解析すべきであるとのわれわれの経験による意見が追加されました。

表3 統一した適応疾患の決定に必要な必須治験例数 (1) 注射用抗菌薬
原則として分離菌の推移が検討された症例数

群別	疾患	最低必要治験例数 (菌推移検討症例)	備考 (非必須疾患)
1	全身性感染症 敗血症	5例	適応菌種によって感染性内膜炎1例を含む計5例
2	皮膚科領域感染症 深在性皮膚感染症 (蜂巣炎・丹毒・リンパ管炎・リンパ節炎)	5例	血栓性静脈炎5例, 感染性褥瘡10例, 化膿性筋炎3例
3	外科領域感染症 手術創感染	10例	適応菌種によって外傷・熱傷・創傷感染各3例を含む計10例
7	胆道感染症 胆嚢炎, 胆管炎	各3例	適応菌種によって肝膿瘍5例, 急性膵炎5例
11	腹腔内感染症 腹腔内腫瘍, 腹膜炎	各5例	

(抗菌薬臨床評価のガイドライン(案) P.38)

表4 統一した適応疾患の決定に必要な必須治験例数 (2) 経口抗菌薬

群別	疾患	最低必要治験例数 (菌推移検討症例)	備考 (非必須疾患)
2	皮膚科領域感染症 深在性皮膚感染症 (蜂巣炎・丹毒, リンパ管炎, リンパ節炎フルンケル, カルブンケル化膿性爪囲炎, ひょう疽) 慢性膿皮症 (感染性粉瘤, 皮下膿瘍) 皮膚二次感染 (浅在性熱傷, 湿疹, 切創, 術創)	各2例を含む10例 各2例を含む10例 各2例を含む10例	
3	外科領域感染症 乳腺炎, 肛門周囲膿瘍	各2例を含む10例	適応菌種によって外傷・熱傷・創傷感染各3例を含む計10例

上記以外の疾患については臨床試験を実施し, 成績より適応を決定する。

(抗菌薬臨床評価のガイドライン(案) P.39)

その結果, 外科領域感染症としては, 適応となる疾患としては, 表3の群別7と11に分類されている(1)胆嚢炎, (2)胆管炎, (3)腹腔内膿瘍も含まれ, また, 群別1の敗血症に分類されるべき中心静脈カテーテル挿入例における, いわゆるカテーテル敗血症もここに含まれています。

しかも, 主軸となる比較試験が実施されていない場合には, 外科領域感染症として腹膜炎あるいは肛門周囲膿瘍などの比較試験で, 有効性, 安全性が認められた場合に, 一般臨床試験成績から適応を決定することができるようになりました。

その時点では, いわゆる術後感染予防に対する適応については現在検討中であり, 検討終了次第追加する予定ですが, その方針を添付するに止まっていますが, この学会でそのガイドラインを報告します。

3. 外科領域感染症の適応となるべき疾患

この案の作成に積極的に協力をしてきましたが, 抗菌薬の投与経路に配慮する必要があることが脱落している

と考え,

1) 注射用抗菌薬では, 肛門周囲膿瘍のうち坐骨直腸窩膿瘍など複雑なものは, 経口抗菌薬ではなく, 注射用抗菌薬の適応とします。また創感染は消化管吻合が行われている患者では経口投与が不可能な時期もあるので注射用抗菌薬の適応としますが, 現在ではこのような特殊なものを除いて主として経口抗菌薬の適応ではありますが注射薬を使うことがあります。

2) 経口抗菌薬では, 胆嚢炎, 胆管炎では経口抗菌薬の適応となるものがあります。また虫垂炎も, 最近では経口抗菌薬の適応となりえます。ただし, その臨床評価法としては, 肛門周囲膿瘍も含めてCTや超音波検査による画像診断を加味したものとします。以上, 外科領域感染症の臨床試験を実施するにあたっての留意事項を記しました。

4. 手術創感染

今回提示された案は, 従来のガイドラインの疑問点ならびに問題点の解決に加えて, 欧米においても新たな抗

菌薬臨床評価のガイドラインが発表されたのを機会に、それらとの調和と抗菌薬の適正使用を念頭においてのものであるとのことであります。

手術創感染の治療法の変化が大きいことは前述しましたが、ここでは、General Guidelines for the Evaluation of New Anti-Infective Drugs に記載されている術後感染症の定義から、参考になる事項を表5にあげておきます。

創感染の定義は、手術による皮膚および皮下組織の創傷が誘発した感染症であり、創傷の辺縁から少なくとも1.5 cmの所に感染の所見がある患者としています。さらに、漿液性血液または排膿を行わなければならない紅斑や疼痛を伴う者で、炎症の程度や発熱などについて重症度を点数化すべきであり、局所のカラー写真をとった方がよいと勧めています。ただし、中心静脈内カテーテルや心臓ペースメーカーを設置した患者の皮下組織の感染症は除外します。治癒は創傷皮膚の治癒を伴う膿汁分泌の停止が条件であり、潰瘍または上皮でふさがれない傷が残存していても、無効としません。投与開始後48～72時間以上経過して外科的処置を行った場合には、無効とします。治療効果が十分な患者で、培養する検体がない場合は消失 [Presumptive eradication] と判定するなどは、われわれも取り入れるべきでありましょう。

5. 外科感染症に関して施行される治験の目標症例数

外科感染症に関して施行される治験について、ガイドラインで規定されている菌推移検討症例数が60例と極めて合理化されたことは大いに歓迎すべきであります。すなわち、腹腔内膿瘍5例、腹膜炎5例、肝膿瘍5例、胆嚢炎3例、胆管炎3例のA群21例と、手術創感染などB群10例、合計31例となります。

症例数設定の根拠として、ガイドラインに示されている最低の菌推移検討症例数を確保する立場から症例数を設定するとすると、治験で収集される各対象疾患症例のうち分離菌の推移が検討される症例の割合を腹腔内膿瘍で100%、腹膜炎で90%、肝膿瘍で80%、胆嚢炎で

25%、胆管炎で90%、手術創感染で80%とすれば、必要な症例数は、各疾患でそれぞれ5例、6例、7例、12例、14例、13例の計50(47例を四捨五入)となりますが、外科領域全体での臨床評価の有効率を90%と想定し、信頼係数0.95の信頼区間を20%とする精度でこの有効率を推定するのに必要な目標症例数は、不完全症例の発生率20%を見越して60例としてよいこととなります(表6)。

6. GCP上の問題点

1) 対象の選択基準として、20歳以上79歳以下の院患者とし、感染症(対象疾患)としての症状・所見が明確で抗菌薬の投与が必要と判断される者としています。

さらに、治験の対象として不適切と考えられ、対象に組み入れてはいけない除外基準として、

- 症状が重篤で予後不良と考えられる患者
- 重篤な心、肝または腎機能障害を有する患者
- 重篤または進行性の基礎疾患、合併症を有し、抗菌薬の有効性および安全性の評価が困難な患者
- 治験開始前に他の抗菌薬の投与等により既に症状が著しく改善しつつある患者
- 高齢のため薬効評価に影響すると考えられる障害を有するか、あるいは有することが予測される患者が挙げられます。

しかし、現実には、症例選択の厳選が望まれます。例えば、人工呼吸器を装着している患者は、自発的な副作用の表現ができないので、たとえ術後肺炎であっても除外すべきであり、熱傷患者に対する植皮術など経過中に外科的処置をしないことを銘記すべきであり、指導医の

表6 外科領域感染症における治験の目標症例数 60例
「抗菌薬臨床評価ガイドライン(案)」で規定されている菌推移検討症例数

疾患名	必要症例数
A群	21例
腹腔内膿瘍	5例
腹膜炎	5例
肝膿瘍	5例
胆嚢炎	3例
胆管炎	3例
B群 手術創感染	10例
合計	31例

表7 治験依頼施設の選定

指導医の訓練必要

症例選択の厳選

- 人工呼吸器施行中の患者を除く
自発的な副作用の表現が不可能
- Life threaten な患者には絶対に使用しない
- 熱傷患者に対する植皮術など経過中に外科的処置をしない

表5 欧米における手術創感染に関するガイドラインの内容

定義: 手術による皮膚・皮下組織の創傷が誘発した感染症
創傷の辺縁から少なくとも1.5 cmに感染の所見がある
漿液性血液・排膿の必要な発赤や疼痛を伴う
炎症の程度や発熱は、重症度を点数化すべきである
局所のカラー写真を撮った方がよい
除外: 中心静脈内カテーテルや心臓ペースメーカー挿入部
感染症
臨床効果判定
治癒: 創傷皮膚の治癒を伴う膿汁分泌の停止
傷が残存していても、無効としない
無効: 48～72時間以上経過して外科的処置を行った場合
細菌学的効果
消失 [Presumptive Eradication]: 臨床効果が十分に培養する検体がない場合

訓練が必要です(表7)。

7. 有効性の評価法の確立

抗菌薬の評価項目の客観性に課題が残っています。

1) 判定基準の新しい概念の導入

外科感染症の抗菌薬臨床評価における最大の問題点は、治験担当医師による臨床効果判定基準がなく、評価が不統一であることであります。一般には、臨床症状所見の推移をもとに、目安および改善基準を参考に、著効、有効、やや有効、無効の4段階または判定不能で判定し、判定根拠について記載することになってはいますが、日本化学療法学会雑誌論文特集号をみても、その臨床効果判定の目安そのものに意見の統一がありません。

例えば、疼痛などの自覚症状が寛解、解熱、排液の性状の正常化、白血球数の正常化、CRPの正常化および圧痛などの他覚所見について、投与3日で主要症状の2/3以上が消失または改善したものが著効であり、投与5日で主要症状の過半数が消失または改善したものを有効とし、5日以内には2/3に達しないものの、7日以内に何らかの炎症症状の消失が見られた場合はやや有効するなど、スコア化するだけでは解決しません。

そのためには、判定基準の新しい概念の導入が必要です(表8)。

その1つは、時系列判定法の導入であります。子宮摘出術における fever index もよいが、われわれは、腹膜炎の判定法として、臨床症状や炎症所見の改善の経日的なエンドポイントの変化を重視しています。例えば、3日目には筋性防禦の消失、4日目には解熱、5日目には圧痛の消失、6日目には腹水の消失、7日目には白血球数の正常化、8日目には血中CRPの正常化で判断し、投与後7日目に一括判定はしないことであります。

その2は、現在われわれが開発中のファジー理論による術後の判定基準の普及を図るなど方法はいくらかでも考えられます。

2) 欧米における効果判定の条件

欧米のガイドラインにおける腹腔内感染症を例に取り上げて考えてみましょう(表9)。

まず、対象疾患の定義を明白に規定する。腹腔内感染症とは、胆・肝・脾・臓における外科的感染症をも含めますが、外界からの侵入菌のありうる女性の性器感染症は含めないと定義しています。単純性、複雑性、術後に区別しており、手術に伴う腹腔内感染症が25%を占めます。

興味あることに、胆嚢に感染が局限する急性胆嚢炎の診断は、わが国と同様に、手術前に超音波またはCTで簡単につけられると強調していることであります。

また、腹腔内感染症の臨床的基準としても、全身的な炎症所見(発熱、白血球数増多、血圧低下、心拍数と呼吸回数の上昇、低酸素症状または意識低下)のほか、腹腔内感染症に合致する身体的な知見(局在的または広汎

表8 判定基準の新しい概念の導入

1. 時系列判定法の導入
例: 子宮摘出術における Fever index
例: 腹膜炎の判定基準
臨床症状、炎症所見の改善の経日的なエンドポイントの変化
術後3日目 筋性防禦の消失
4日目 解熱
5日目 圧痛の消失
6日目 腹水の消失
7日目 白血球数の正常化
8日目 血中CRPの正常化
注) 術後に7日目に一括判定しない
2. ファジー理論による判定
例: 術後感染の判定基準

表9 腹腔内感染症 注射用抗菌薬

定義: 食道から大腸に至る消化管のほか、肝胆膵脾の外科的感染症も含める。
分類: 単純性、複雑性、術後に分類する。
臨床的基準:
・全身的な炎症所見 (発熱、白血球数増多、血圧低下、心拍数と呼吸回数の上昇、低酸素症状、意識低下)
・腹腔内感染症に合致する身体所見 (局在的または広汎な腹壁筋性防禦、腹部膨満、イレウス)
・CT・超音波など画像診断で確認できる(例: 急性胆嚢炎)。
・再手術時・経皮的ドレナージの培養で腹腔内感染症が確認できる。
臨床効果:
治療: 解熱(24時間にわたり発熱せず)、白血球数 12,000/mm ³ 以下、腸機能の回復
投与期間: 通常は7日間(最低でも5日)

な腹壁硬化、膨張またはイレウス)があり、CTまたはMRIまたは超音波などの画像診断で確認されるか、再手術時または経皮的ドレナージの培養で腹腔内感染症が確認されることとして、解析可能な患者として画像を重視していることがわかります。

注射用抗菌薬による治療は、患者が解熱し、白血球数が12,000/mm³以下になり、腸の機能が回復するまで継続することとし、通常は7日であり、現在は、患者が24時間にわたり発熱せず、白血球が12,500/ml以下となり、腸機能が回復するまで継続するのが通常です。

対照薬の最低投与間でも5日としており、この感覚がわが国の外科医の術後感染症発症阻止薬の投与期間と混同される所以でもありましょう。

これをまとめると、欧米における効果判定は、抗菌薬投与開始後48時間以内に死亡した患者は評価不能とします。第3者の評価が、腹腔内感染に対する処置が不適切であると判断した場合には、その患者は評価不能とします。

判定日については、腹腔以外の部位の感染症の治療のために、他の抗菌薬を5日以上投与される患者は、その

表 10 欧米における効果判定の条件

評価不能:	抗菌薬投与開始後 48 時間以内に死亡した患者 第 3 者の評価が腹腔内感染に対する処置が不適切であると判断した場合
判定日:	腹腔以外の部位の感染症の治療のために、他の抗菌薬を 5 日以上投与される患者は、その投与が開始される日に治験の評価を行う。
臨床効果:	治癒・失敗・不明の 3 段階で判定する。
失敗(無効):	他の抗菌薬が追加された場合、 再手術が必要な場合、 治療に 7 日以上要した場合

投与が開始される日に治験の評価を行います。

臨床評価は、治癒・失敗・不明の 3 段階で判定しますが、他の抗菌薬が追加された場合、再手術が必要な場合や治癒に 7 日以上かかった場合は、治験は失敗と判断するとしています(表 10)。

8. 臨床薬理試験の問題点

同意をうるための文章の内容について、外科領域においては、治験薬の腹腔内浸出液、手術創部膿浸出液、胆嚢組織および胆汁などへの移行性について検討する必要がありますが、手術予定患者または手術患者で、患者本人の自由意志により文書同意の得るためには、20 歳以上の入院患者となります。

正常組織の 1 点採取で評価するのではなく、個々の患者における体内動態が無視されていることが問題です。そのためには、クロスオーバー比較試験が必要ですが、治験担当医師は、被験者に対する説明事項としての「予期される効果および危険性」について、「薬剤の点滴注射が終わった後、腹腔内浸出液と血液に、感染の原因となっている細菌の増殖を抑えるのに必要なこの薬の有効成分がどのくらい行きわたっているかを調べさせていただきます。」という際、「抗菌薬は効かないとか、1 回投与は治療ではないとか」という記載を厚生省が指導するのはどうかと思われます。

9. 術後感染症阻止薬の評価

抗菌薬を感染予防の目的で使用することの是非についての論議は、外科ではまだ本格的に論じられていないのに、多くの症例で抗菌薬は感染予防の目的で使用されていると非難されてきました。

それは「○○感染症の疑い」といった病名のもとに使用されているといいますが、すでに菌が増殖を開始しているにもかかわらず、われわれの目には見えないだけのことであります。

準汚染手術である開復術の術後は、外因性の菌による感染症の発症よりも、患者自身が体内にもっている菌の bacterial translocation による内因性の術後感染の発症を阻止しなければなりません(図 1)。

詳細は、日本化学療法学会雑誌 45 (7) に報告書として発表していますので、これも日本化学療法学会理事長

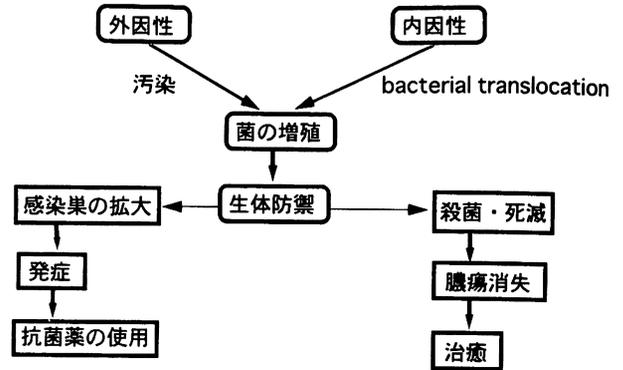


図 1 術後感染発症阻止抗菌薬の投与

表 11 ガイドラインに関する 2 つの文化の衝突

欧米では、

「一旦、原則を立てれば、あとの個別問題は解決済」と考える。原則を重んずる。

わが国では、

「ガイドラインで示す原則とは、具体的問題の解決のための精神」個々の問題処理が解決されたとは考えない。

名で厚生省薬務局に送付してガイドラインの中に組み入れられ、今後、対象疾患を拡大し、実行して頂きたい。

10. 国際的ハーモナイゼーションの立場からみた問題点

抗菌薬の有効性を評価するには、その感染症の臨床症状、諸検査値の経過について判定する指標を決め、参加施設、参加医師すべてが実施要項で定められた事項を忠実に順守し、客観性を重視すべきであるのが、ガイドラインの目的でありましょう。しかしながら、原則を重んずる欧米では「一旦、原則を立てれば、あとの個別問題は解決済」と考えるのに対して、わが国では「ガイドラインで示す原則とは具体的問題の解決のための精神である」という態度であり、国民へのニーズの違いから、2 つの文化の衝突と考えれば、全く同一にすることは容易ではないことを指摘しておきます(表 11)。

④ 小児科

岩田 敏

国立霞ヶ浦病院小児科

小児は年齢によって薬物の体内動態が異なっており、また、抗菌薬が使用される感染症の領域では、年齢によって原因菌の種類が異なったり、成人ではあまりみられない小児に特有の感染症や副反応の存在することが知られています。したがって小児に使用する抗菌薬については、有効性・安全性確認の点から、小児を対象とした臨床試験が必要とされるわけですが、従来の「抗菌薬適応

のガイドライン（案）」中には抗菌薬の小児科領域の臨床評価に関する記述はなく、1982年に示された「小児医薬品開発のためのガイドライン」を参考にしながら実施されてきたのが現状です。今回示された「抗菌薬臨床評価のガイドライン（案）」（新ガイドライン）では、従来小児科領域の臨床試験で実施されてきた内容に、欧米のガイドラインとのハーモナイゼーションを意図した内容を加味し、抗菌薬の小児科領域臨床試験を実施する上での基準が示された訳であります。

本シンポジウムでは、小児科領域臨床試験の新ガイドラインについて簡単に説明し、それに従って臨床試験を実施する上での問題点について、保護者を対象とした、新薬の臨床試験に関する意識調査の成績を参考に考えてみたいと思います。

表1に新ガイドラインの小児科領域の部分の要約を示しました。

小児用抗菌薬の開発に関する一般的原則として、注射剤は同一の製剤を使用するため適応疾患・菌種が成人と同一となるのが原則ですが、経口剤の場合は、ドライシロップなどの小児用製剤として開発されるため、成人とは必ずしも同一にはならず、またこの場合服用性が優先されることから、小児用製剤と成人用製剤の生物学的同等性の検証は必須ではありません。

小児集団の年齢区分はスライドのとおりで、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、学童の5段階に区別すると規定してあります。この場合欧米とのハーモナイゼーションの関係から、乳児を生後29日から24ヶ月未満としているので注意が必要です。

小児の臨床試験の開始時期については、一般的には、安全性の見地から、成人での使用が承認され、広く臨床に使用されてその薬剤の安全性が確認された後、すなわち第Ⅳ相の段階で開始することを原則としています。しかし抗菌薬の場合には耐性菌の出現などの問題から、開発時期の遅れが小児にとって不利益となる可能性があるため、耐性菌などの点で緊急に開発が望まれる薬剤や、 β -ラクタム系薬のように類薬の使用成績から小児での安全性が十分に類推できる薬剤については、例外的に後期Ⅱ相あるいは第Ⅲ相試験として臨床試験を開始できるという目安が示されています。また新生児の場合は、乳児以上の小児での有効性、安全性が確認された後と規定されています。

小児の臨床試験を開始するに当たって必要とされる前臨床試験は従来と同様で、これらの成績と成人領域の臨床試験成績から、小児を対象とする臨床試験開始の是非を検討します。

臨床試験の開始に当たっては、吸収・排泄・組織移行に関する試験も含めて、小児の場合保護者の同意が必要となりますが、欧米とのハーモナイゼーションやGCPの観点から、この場合文章による同意が要求されていま

表1 新抗菌薬臨床評価のガイドライン
-小児科領域-

1	一般的原則
(1)	小児用抗菌薬の開発 注射剤: 原則として成人と統一した適応疾患・菌種で申請 経口剤: 小児用製剤の適応疾患・菌種については成人と異なる場合がある 小児用製剤と成人用製剤の生物学的同等性の検証は必須ではない
(2)	患者の年齢による区分 低出生体重児: 在胎37週未満, または出生時体重2,500g未満の新生児 新生児: 生後28日まで 乳児: 生後29日以上24ヶ月未満 幼児: 24ヶ月以上6歳未満 学童: 6歳以上16歳未満
(3)	小児の臨床試験の開始時期 緊急の開発が臨まれる抗菌薬: 後期Ⅱ相 小児での安全性が類推できる抗菌薬: 第Ⅲ相 安全性の確認が優先する抗菌薬: 第Ⅳ相 低出生体重児および新生児: 乳児以上を含む小児科領域の臨床試験で有効性、安全性が確認された後
2	前臨床試験
(1)	試験管内抗菌力など 小児科領域で検出頻度の高い細菌に対する抗菌力（百日咳菌、B群溶連菌など） ヒト血清アルブミンを用いた蛋白結合性、ビリルビンとの競合性試験（新生児）
(2)	動物実験 周産期/授乳期試験を含む生殖毒性試験と遺伝毒性試験 がん原性試験 幼弱動物を用いた安全性の検討: 毒性試験、薬物動態、側鎖代謝物の影響 成熟動物との比較
3	臨床試験
(1)	本試験に入るまでの手順並びに注意事項 臨床試験開始の是非の決定 治験実施計画書の作成
(2)	臨床試験 親（母親または父親）または法定代理人等からの文書による同意の取得 学童から開始し、有効性、安全性を確認し順次年齢層を下げて検討 比較試験の実施は不要→一定の基準を設けて実施（小児判定基準）
(3)	吸収・排泄・組織移行に関する試験 親（母親または父親）または法定代理人等からの文書による同意の取得 治療のために抗菌薬の使用が必要とされる症例で実施 成人の常用量での体内動態と類似すると考えられる用法・用量での検討を優先 可能であれば食事、ミルクの影響、蓄積性についても検討 採取する検体の数および量は最小限となるよう努力
4	投与量の決定 一般に体重あたりの投与量を設定し、年長児での上限を設定

す。

臨床試験はまず学童から開始し、その成績をみながら順次対象年齢を下げていきます。また比較試験の実施は原則として不要ですが、他剤の成績と比較できるように、一定の基準を設けて実施する必要があります。この点については、小児科領域及び新生児領域それぞれについて、すでに判定基準が発表されており、現在この基準に従って判定が行われています。

一方、吸収・排泄・組織移行に関する試験は全て抗生薬の投与を必要とする患者で実施しますが、採取する検体の数や量は最低限に留める必要があります。

得られたデータから、体重あたりの投与量を設定し、年長児での上限（通常は成人量）を決めるようにします。

以上が新しい小児の臨床試験に関するガイドラインの概要ですが、実際にこれに従って小児の臨床試験を実施していく上での問題点を明らかにする目的で、新薬の臨床試験に関する保護者の意識調査を行いました。

対象は小児科を受診した小児の保護者 213 名で、ほとんどは母親ですが、小児の臨床試験について口頭及び文書で説明した上で、無記名によるアンケート方式で実施いたしました（表 2）。

小児に対する臨床試験が行われていることへの認識の程度に関しては、わが国で小児に対する臨床試験が行われていることを知っているという回答は 22.1 % と少なく、77.9 % は知らなかったという回答でした（図 1）。

また臨床試験に参加した経験については、あると回答した保護者は 4.7 % と少なく、87.3 % は経験なし、8.0 % は経験の有無が不明と回答しておりました（図 2）。

次に小児の臨床試験の可否について質問したところ、必要であると回答した保護者が 213 名中 172 名（76.5

%）と多く認められましたが、一方で小児の臨床試験は認められないと回答した保護者が 19.3 % ありました。

この設問で、小児の臨床試験の必要性を認めた 172 名の保護者に対して、以下の調査を行いました（図 3）。

自分自身の子供が臨床試験に参加することの是非については、積極的に参加に同意するという回答は 8.6 % と少なく、できれば参加したくないが内容によっては参加に同意しても良いという消極的参加の回答が 65.7 % と最も多く認められました。また必要性は認めるが参加には同意しないという回答も 23.4 % に認められました（図 4）。

一方、子供を臨床試験に参加させる場合に心配な点に

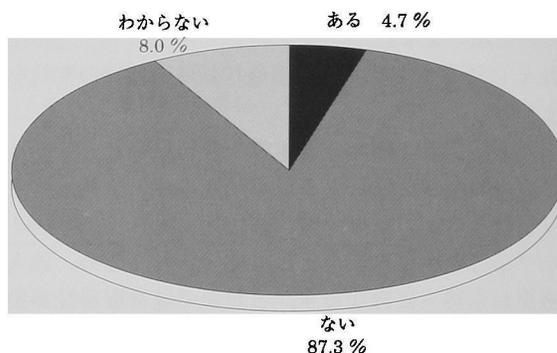


図 2 小児の臨床試験に参加した経験の有るか？

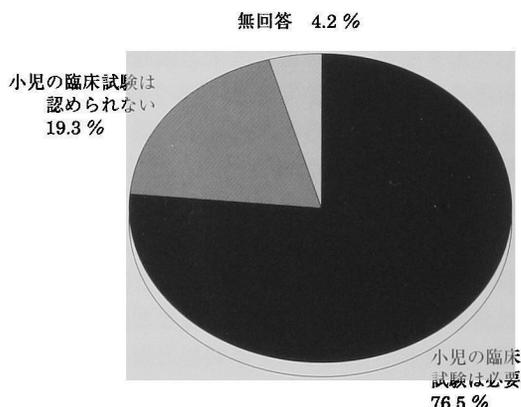


図 3 小児の臨床試験の可否について

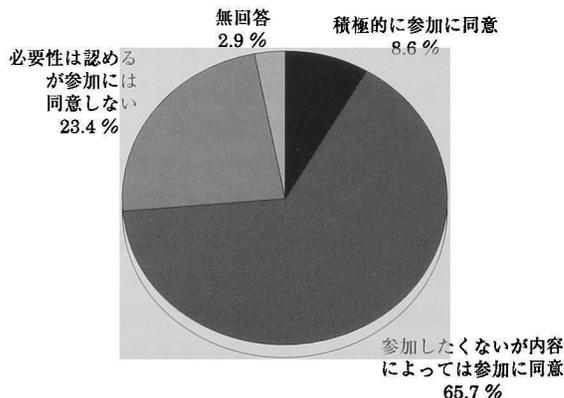


図 4 臨床試験への参加を求められたらどうするか？

表 2 小児の臨床試験に関するアンケート調査

対象: 国立霞ヶ浦病院小児科外来を受診した小児の保護者
213 名 (母親 198 名, 父親 7 名, 祖母 2 名)
期間: 1996 年 11~12 月
方法: 小児の臨床試験について説明した上で無記名方式で実施

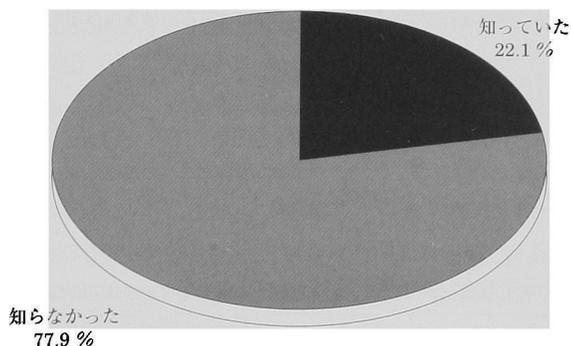


図 1 小児の臨床試験が実施されていることを知っていたか？

については、薬の副反応に対する心配がもっとも多く、90.7%で認められました。治験担当医の信頼性が心配という意見は7.0%、薬の効果が心配という意見は2.3%と少ないようです(図5)。

次に、臨床試験に参加する際の説明についてですが、76.7%の保護者が、説明文を利用してめったにみられない副反応まで含めて十分に時間をかけ詳細に説明を受けることを希望しており、説明文までは必要ないがやはりめったにみられない副反応まで含めて十分に時間をかけ詳細に説明を受けることを希望する保護者10.5%を加えると、90%近くは詳細な説明を希望するという調査結果でした(図6)。

臨床試験を実施する際に要求される、治験薬の効果及び安全性を判定するための臨床検査については、54.1%が臨床試験に必要な検査ならば受けても良いと回答しましたが、検査は受けても良いが子供の苦痛を伴うものは受けてくれないと回答した保護者が36.6%認められ、臨床試験のための検査は一切受けたくないとする回答も5.8%もありました(図7)。

また治験薬の吸収・排泄・組織移行を調べるための検体採取については、41.3%が同意すると回答いたしましたが、他の検査を実施する際に一緒に採取するならば良いが体内動態の検討のためだけの検体採取には同意しないとする回答が35.5%とほぼ半数認められました。ま

た体内動態のための検体採取には一切同意しないという回答も14.5%認められました(図8)。

ガイドラインとは直接関係ありませんが、最後に臨床試験に参加した場合のメリットについて複数回答の形で調査しました。

その結果、現状のままでよいとする意見は少なく、臨床試験に参加している間の医療費を全て無料にするべきであるという意見が76.7%、通院のための交通費が支給されるべきであるという意見が33.7%、謝金が支払われるべきであるという意見が16.3%、税制上の優遇処置を施すのが良いという意見が11.0%と、何らかの形で経済的優遇処置を希望する意見が多く認められま

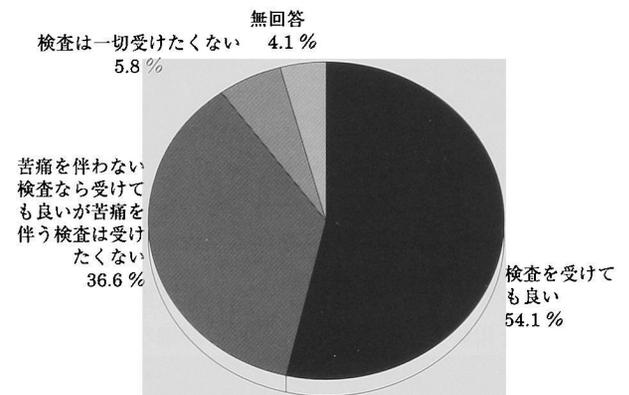


図7 臨床試験の際に実施が必要とされる臨床検査について

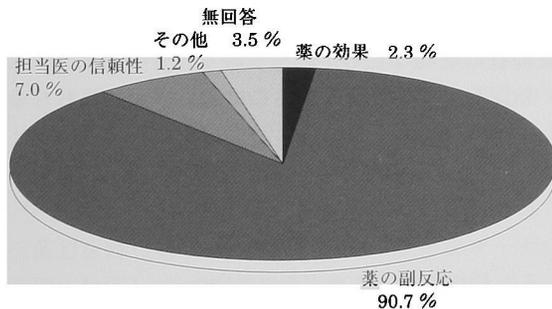
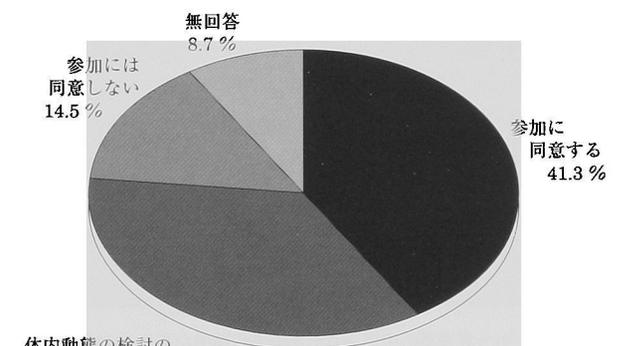


図5 臨床試験への参加を求められた場合もっとも心配な点は？



体内動態の検討のためだけの検体採取には同意しない

図8 体内動態に関する臨床試験への参加を求められたらどうするか？

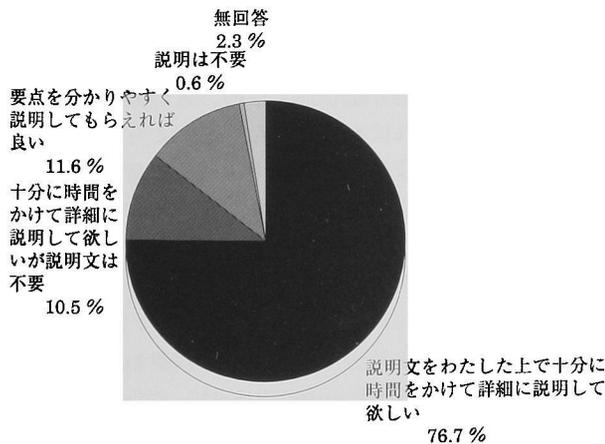


図6 臨床試験についての説明をどの程度まで聞きたいか？

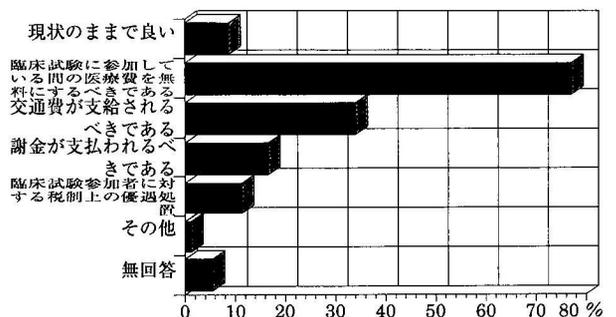


図9 臨床試験に参加した場合のメリットについて (n=172)

した(図9)。

以上のアンケート調査の成績を踏まえ、わが国における小児の臨床試験の問題点をまとめてみました(表3)。

まず臨床試験そのものについては、小児に対して臨床試験が行われていることについての認識は意外に低く、小児に使用できる新薬を開発するための小児臨床試験の必要性については多くの保護者が認めてはいるものの、自分自身の子供に対しては、主として副反応の問題が心配で、あまり積極的には参加させたくないという内容の意見の多いことが明らかとなりました。この点に関しては、子供のことを心配する保護者として当然の意見だと思われませんが、臨床試験の意義や必要性、副反応が出現した場合の補償をはじめとした被検者への配慮等についての情報が十分でないこと、臨床試験に対する批判的な情報のみが報道され、臨床試験に対する不信感が強いことなどの要因も関与していると考えられます。従って今後は、臨床試験に関する十分な情報を一般市民に提供し、臨床試験に対する一般市民の理解を深めるように、国や関連学会、製薬企業が一層の努力を払う必要があると思われれます。

またインフォームドコンセントの問題に関しては、やはり文書を用いて臨床試験についての詳細な説明を求める意見が多く、治験担当医は説明に十分な時間をかけることが要求されています。

しかし実際の日常診療の場、特に外来診療においては、一人の患者にそれだけの時間をかける余裕のない場合が多く、一般外来を受診した急性感染症の患者を対象とするような臨床試験の場合、臨床試験への参加について十分な説明を行うことに、かなりの困難さを伴います。こうした点に関して、今後は臨床試験に関する説明を行うパラメディカルスタッフの養成や、時間的に余裕を持った診療ができるだけの医師数の確保、臨床試験のための

表3 小児の臨床試験における問題点
-保護者へのアンケート調査の結果から-

- 1) 小児の臨床試験に対する認識は低く、必要性は認めるが自分自身の子供に対しては主として副反応が心配で、積極的には参加させたくない、という考えが多い。
→一般市民に対する情報の提供、啓蒙が必要
- 2) 臨床試験参加の同意に際しては、文章を用いた詳細な説明を求める意見が多い。
→説明に十分な時間をかけることが必要
→スタッフの養成、医師数の確保、外来の整備
- 3) 臨床試験のために採血などの苦痛を伴う検査は受けさせたくないという意見が多い。
→軽症例での臨床検査実施は困難
- 4) 体内動態のためだけの検体採取には同意できないという意見が多い。
→ポピュレーション解析などの検討法の導入が必要
- 5) 経済的優遇処置を希望する意見が多い。
→特定療養費以外の優遇処置の検討(医療費の無料化、交通費の支給など)

特殊外来の整備なども含め、改善を検討する必要があると思われれます。

臨床試験に必要な臨床検査については、多くの保護者はその必要性を認めてはいますが、採血などの痛みや苦痛を伴う検査は受けさせたくないという意見が多く、従って、通常は血液検査などを実施しないような軽症の疾患を対象とした臨床試験を行う場合、小児(特に年少児)では臨床検査の実施が困難となることが予想されます。最近、臨床試験の精度に対する考え方が厳しくなり、新薬承認の審査の際に、臨床試験に必要な検査の実施率が問題とされる場合があるようですが、小児の場合には前述のような背景を考慮する必要があるのではないかと思います。

また体内動態の検討のための検体採取については、同意するという意見が過半数を占めました。他の検査と一緒に同意するが、体内動態の検討だけのための検体採取には同意できないとする意見も多く、小児の体内動態の検討を行う場合、経時的な検体採取による検討は、かなり難しくなる可能性が考えられます。今後は他の臨床検査の際に体内動態用の検体を一緒に採取するような検討方法も考慮する必要があると思われれます。

臨床試験に参加した際のメリットについては、やはり何らかの形で経済的な優遇処置を受けられるようにすべきであるとの意見が多く、現在の制度では治験薬と試験期間中の臨床検査の料金が無料になるのみですが、今後は試験期間中のすべての医療費の無料化や、通院のため交通費の支給なども、臨床試験制度を整備していく上で、検討していく必要があるのではないかと思います。

⑤ 基礎科学の観点からの提言

平松啓一

順天堂大学細菌学教室

「抗菌薬臨床評価ガイドライン(案)」に関して、耐性菌の研究の経験に基づいた私見を述べます。

1) 耐性菌に有効な抗菌薬の開発は、従来の広域スペクトラムの抗菌薬開発の延長上ではなく、特定の耐性菌の耐性メカニズムを考慮した上での、きわめて戦略的な試みがなされなければなりません。このような新薬の開発をより円滑な臨床評価で支援する目的で新ガイドラインを作製することが望ましいです。具体的には、以下の2つのカテゴリーの薬剤への考慮が重要であります。

a. 狭域抗菌スペクトラムの、耐性菌に有効な抗菌薬(表1)

いろいろな特性を持ったβ-ラクタム薬の各種菌種に対する抗菌力を見ると、ampicillinは、黄色ブドウ球菌に対して圧倒的な抗菌力を持つが、他の菌種には弱い。逆に cefelidin (E-1040) は、緑膿菌にきわめて強い抗

表1 Representative Antimicrobial Profiles of β -lactam Antibiotics

Test organisms	ABPC	CTRX	E-1040	H-88
<i>S. aureus</i>	<0.025	3.13	6.25	0.025
<i>E. coli</i>	3.13	0.05	0.05	100
<i>P. aeruginosa</i>	>100	12.5	0.78	>100
MRSA	>100	>100	>100	0.78

菌力を持ちますが、黄色ブドウ球菌には弱い。当教室で開発中のセフェム剤 H-88 は MRSA にきわめて強い抗菌力を持ちますが、大腸菌や、緑膿菌には無効であります。このように、特定の菌種への抗菌力を最大に展開した薬剤では、必然的に他菌種への抗菌力は犠牲になる傾向があります。しかし、むしろ、そのような特効薬的な抗菌力を持った薬剤を複数手にすることにより、臨床医は、より強力な化学療法を行うことができ、耐性菌の出現を遅らせ、さらに、複数感染に対しても、それぞれに強力な抗菌力を持った薬剤を併用することにより対応することができます。一剤で、耐性菌も含めたすべての菌種に対して強力な抗菌力を持つ抗菌薬を創薬することは、現実的には不可能で、このような創薬の方向では、新薬の創製は早晩行き詰まると思われま。

b. それ自体は、ほとんど抗菌活性を持たないが、併用することにより、他の抗菌薬の抗菌力を著しく増強する薬剤 (図1, 図2)。

ESBL に代表される β -ラクタマーゼの驚くべきスピードでの分子進化は、我々の手持ちの β -ラクタム薬の寿命をどんどん縮めています。このような、進化のスピードに対応して、分解を受けない新しい β -ラクタム薬を開発することは不可能になりつつあります。しかし、 β -ラクタマーゼ阻害剤は、基本的には、それ自体として抗菌力を持つ必要がないため、 β -ラクタマーゼの分子進化に対応して、次々に新しい阻害剤を開発することは可能です。このような阻害剤を、単剤として承認し、従来の複数の β -ラクタム薬と併用することができれば、今までの β -ラクタム薬の活性をよみがえらせることになり、医療経済的にも有利であります。

β -ラクタマーゼ阻害剤以外で、コノカテゴリーに入る薬剤として、MC 200, 616 series がある (図2)。この薬剤は、それ自体として MRSA には全く抗菌力はありませんが、 β -ラクタム薬と併用すると、MRSA を倒すことができます。このような薬剤を抗菌薬として認め、その開発を促進しなければなりません。

2) 耐性菌に有効な抗菌薬の開発は容易でないということを考慮すると、どの国で、どの時点で開発された薬剤でも、我が国で迅速に使用できるような体制を整備する必要があります。そのためにも、米国、欧州の臨床評価ガイドラインとの整合性を確保する必要があります。

3) 上項と関連して、新奇性の少ない新薬の臨床評価

の開始は、限られた治験数をより有用な抗菌薬の臨床評価にあてるためにも、慎重に検討すべきであります。

4) 耐性菌の問題は、全世界に共通であり、世界各国の臨床分離菌と我が国の分離菌の抗菌薬感受性レベルの比較がなされる必要があります。このことが基礎となつてはじめて各国で行われる新薬の臨床評価の結果を我が国の現状にあてはめて解釈することができるのです。そ

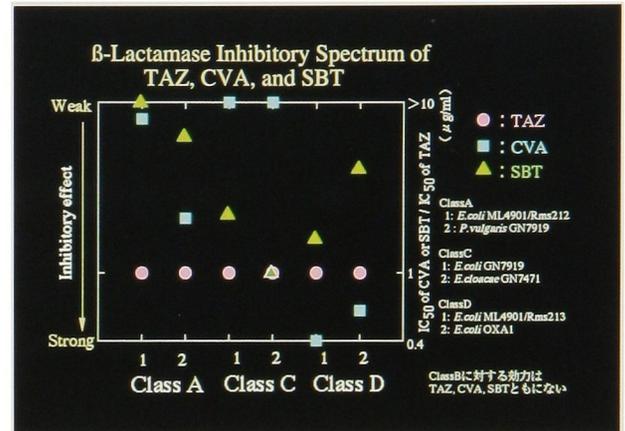


図1 β -Lactamase Inhibitory Spectrum of TAZ, CVA and SBT.

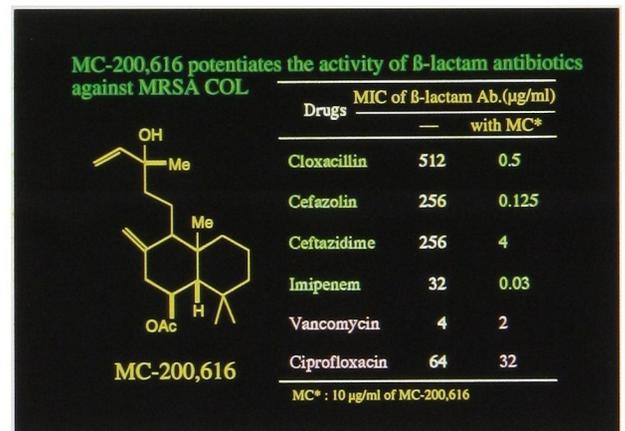


図2 MIC-200, 616 potentiates the activity of β -lactam antibiotics against MRSA COL.

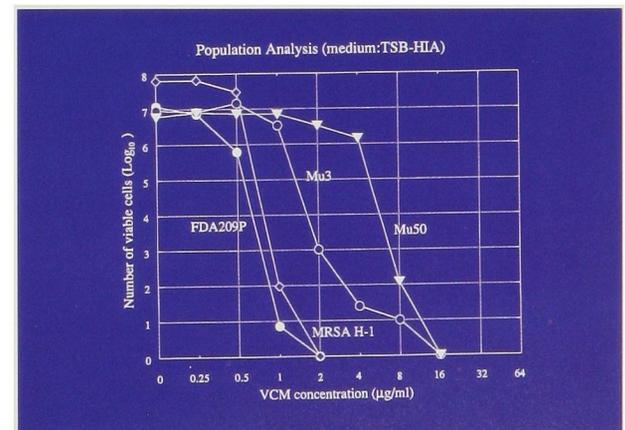


図3 Population Analysis (medium: TSB-HIA).

のために、MIC 測定法も harmonization の対象としなければなりません。このような、最も basic な問題では、各国の独自性を主張すべきではなく、またその必要もありません。

5) micro-broth dilution, plate dilution 法による MIC 測定は、あくまでも簡便法であるということを出す必要があります。多くの細菌の感受性は、MIC 値ではきまりません。現在のような耐性菌の時代にあつては、耐性菌を生み出す母胎となる細菌が多く存在することに注目しなければなりません。そのような細菌は、ヘテロタイプの薬剤感受性パターンを持ち、MIC 値では感受性と判断されても、1,000,000 個に 1 個の割合で耐性の細胞亜集団を生み出します。このような菌自体、抗菌薬治療の有効性をそぎ、臨床的耐性をもたらす場合があります。図 3 に、バンコマイシン耐性 MRSA (VRSA) Mu 50 (MIC, 8mg/L) と、それと同等の耐性度の細胞亜集団を含む臨床分離株 Mu 3 の耐性細胞亜集団解析 (analysis of resistant subpopulation) の結果を示します。Mu 3 の MIC 値は NCCLS 寒天平板希釈法では 2 mg/L ですが、その一部に 4.8 mg/L のバンコマイシン存在下でも増殖できる菌を含んでいます。このようなヘテロ耐性菌は、いろいろな抗菌薬に対して存在します。新薬の基礎的評価にあつては、臨床的有効性を予測するためにも、MIC のみにとどまらず、ヘテロ耐性の存在についても検討する必要があります。

6) 欧米の臨床評価では、感染起因菌の同定を要求しています。創薬は、すべて、対象とする細菌に対する抗菌力をもとになされるものであり、起因菌の同定なしに新薬の臨床評価はあり得ません。もし、起因菌の同定が多くの症例で不可能であれば、非感受性の菌による症例を除外するという除外基準も成立しなくなります。それ以上に、特定の菌種に強い抗菌力をもった抗耐性菌薬の臨床評価が困難になります。したがって、感染起因菌の同定の重要性を新ガイドラインに盛り込む必要があります。

⑥ 製薬企業

河原政雄

明治製薬株式会社医薬開発推進部

製薬企業の立場から、新ガイドラインの位置づけについて述べさせていただきます。

表 1 に私の発表の骨子を示します。まず、新ガイドラインのポイントを ICH のガイドラインと関係づけながら、私なりに整理してみます。それから、今の日本の抗菌薬臨床開発の現状はどうなっているのか、問題点を抜き出し、それを整理します。

そして、抗菌薬臨床開発の現状の問題点として、治験

データの品質と開発に要する期間の問題を取り上げ、それを少し掘り下げてみたいと思います。その上で、新ガイドラインや ICH ガイドラインを踏まえてこれからの抗菌薬開発計画をどのように考えていったらよいのか私見を述べたいと思います。

最後に、治験をめぐる環境変化のなかで、新しいガイドラインにもとづいて開発を行う上で、化学療法学会に望みたいことをあげて、締めくくりとしたいと思います。

表 2 が、新ガイドラインのポイントです。表 3 は、抗菌薬の新ガイドラインとも密接に関係していると考えられる ICH のガイドラインです。

新ガイドラインのポイントの第 1 は、欧米の抗菌薬ガイドラインとの整合性を図ったという点です。ICH では、E5 ガイドラインが海外データの受け入れに関するもので、これからの抗菌薬の開発では、海外データをどのように利用するかということが重要なファクターになると思います。

新ガイドラインのポイントの第 2 は、各 phase の目的を明確にしたことです。これは、前の改正案と同様です。ICH ガイドラインでは、E8 臨床試験の一般指針で、治

表 1 新抗菌薬臨床評価の現状と問題点

1. 新ガイドラインのポイント
2. 新ガイドラインと ICH ガイドラインとの関係
3. 日本における臨床開発の現状と問題点
4. 問題点の整理
5. 治験の品質
6. 開発期間
7. 新ガイドラインと ICH ガイドラインを考慮した臨床開発計画
8. 学会と製薬企業の協力関係

表 2 新ガイドラインのポイント

・ 欧米とのハーモナイズ (E 5)
・ 治験の各 phase の目的と試験内容の明確化 (E 8)
・ 常用量確認のための用量検討試験 (E 4, E 9)
・ 主軸となる比較試験 (E 8, E 9, E 10)
・ 特殊な被験者集団への配慮 (E 6, E 7)
・ 評価の統一性、選択基準・除外基準の明確化 (E 3, E 9, E 10)
・ GCP の遵守、治験実施計画書の遵守 (E 3, E 6, E 9)

表 3 関係する主な ICH ガイドライン

・ E 2 A 治験中に得られる安全性情報の取り扱い: 定義と緊急報告の基準
・ E 3 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン
・ E 4 新医薬品の承認に必要な用量-反応関係の検討のための指針
・ E 5 人種差と医薬品評価
・ E 6 GCP
・ E 7 高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン
・ E 8 臨床試験の一般指針
・ E 9 臨床試験の統計ガイドライン
・ E 10 臨床試験における対照群選定のガイドライン

験の phase について、従来と異なる考え方が示されています。この点については、後程、開発計画について考えるときに詳しく検討したいと思います。

ポイントの第3は、用量検討試験ですが、抗菌薬では、抗菌力と体内動態から臨床用量の類推が可能であるので、常用量を確認するための試験と位置づけています。ICH ガイドラインでは E4 が用量-反応ガイドラインですが、感染症のような致死的な疾患に使用される薬剤では、他の一般的な薬剤のように並行群間比較法などのデザインを用いて用量-反応関係を検討することを求めています。

ポイントの第4は、第Ⅲ相での主軸となる比較試験の考え方ですが、これは、新ガイドラインでも前の改正案と変わっていません。欧米とのハーモナイズという点では議論の余地があるのですが、抗菌薬というものの特性と日本での臨床試験の現状を考えた対応だと思えます。

ポイントの第5は、高齢者や小児などの特殊な被験者集団を臨床試験に組み込むときの注意が具体的に記載されたことです。ICH ガイドラインでも一般指針にこれに関する記載があります。また、高齢者については E7 ガイドラインがあり、高齢者での体内動態の検討を行うことを求めています。

ポイントの第6は、患者の選択基準や除外基準、評価の統一性について記載されたことで、これも治験データの品質や欧米とのハーモナイズを意識したものと考えられます。

ポイントの第7は、GCP の遵守及び治験計画書の遵守がガイドラインにはっきりと記載されたということです。今年の4月からGCPも法制化され、その重要性を増していますが、ある意味では、新ガイドラインのもっとも重要なポイントと言えるかもしれません。

表4は、抗菌薬臨床評価の現状、というよりは今の日本での治験の現状とっていいと思いますが、思いつくままに列挙したものです。ここで挙げた項目のほとんどは、改訂されたGCPに関係するものです。個々の説明をしていると長くなるので省略しますが、要は治験データに求められる品質がより高度化しているということで

表4 抗菌薬臨床評価の現状

- ・ 治験総括医師の廃止
- ・ 製薬企業、治験責任医師の責任
- ・ 治験審査委員会の厳格化
- ・ GCP、治験実施計画書の遵守
- ・ 同意取得困難
- ・ 被験者の選択・除外基準、薬効評価基準
- ・ 治験データの品質保証
- ・ モニタリング、オーディット、調査の受入
- ・ 新薬の薬価算定
- ・ 特定療養費制度導入
- ・ 謝金、研究費等の取扱い

す。

国民皆保険のもとで誰もが先端的な医療の恩恵を受けられる日本において、治験に参加することのメリットは少なく、治験に対するマイナスイメージが、ますます治験をやりにくくしています。

GCP 以外の要因で、製薬企業にとってきわめて大きな問題は薬価の問題です。類似薬効新薬に適応される「過去10年間に承認された類薬の平均薬価」という厳しい薬価算定は、製薬企業にとって新抗菌薬の開発意欲を失わせるものとなっています。

結局、表5に示しますように、製薬企業も、治験を実施する医師の側も新しい抗菌薬を開発する意欲が減退している中で、治験に求められる品質レベルが急激に高度化してしまい、そのような環境下で治験を行うために、申請・承認までの開発期間が大幅に伸びていることが、現在の治験の現状及び問題点を言うことになろうかと思えます。

つまり、ICH の進展にともなってささやかれてきた、日本における治験の空洞化が、まさに現実になってきているというのが今の状態であると言えると思います。

治験の空洞化の問題をどう考えるかは、大きなテーマですが、このシンポジウムの趣旨から離れてしまいます。そこで、少し視点を変えて、治験の品質を確保しながら、できるだけ短期間で抗菌薬の開発をするにはどうしたらいいのかを考えてみたいと思います。欧米と同じ品質の試験が同じ試験期間で実施できることが可能ならば、治験の空洞化も少しは妨げるのではないかと言うことです。

まず、治験データの品質に関係するポイントをあげてみます(表6)。

治験開始前の時点で、治験の品質に関係する事柄としてもっとも重要なのは治験実施計画書の作成です。改訂されたGCPでは、治験実施計画書を作成する責任は治験依頼者すなわち製薬企業にあります。製薬企業にとっては、カルテへのダイレクトアクセスも考慮したモニターの教育・育成が品質確保のためにかかせません。

一方、医療機関側では、治験審査委員会や治験薬管理者、治験協力スタッフなどの治験を適切に実施するための受入体制づくりが、品質確保のために急務となっています。

表5 抗菌薬臨床評価における問題点の整理

1. 新抗菌薬開発の意欲減退
 - 製薬企業、医師
2. 治験に求められる品質の急激な高度化
 - ICH
3. 承認までの開発期間の延長

↓
抗菌薬治験の空洞化

表6 治験の品質にかかわる事項

1. 治験開始
- 治験依頼者
・ 治験調整医師、治験実施医療機関、治験責任医師の選定などの治験組織
・ 治験実施計画書の作成（治験依頼者側の医学専門家）
・ モニターの任命（資格、研修歴）
- 治験実施医療機関、治験責任医師
・ 治験審査委員会
・ 同意説明文書の作成
・ 治験分担医師、治験協力者の選定
・ 治験薬管理
2. 治験の実施
- 治験依頼者
・ モニタリング、オーディット及び自主監査の実施
- 治験実施医療機関、治験責任医師
・ GCP/治験実施計画書の遵守
・ モニタリング、オーディット、査察（調査）の受け入れ
・ 症例報告書の作成
3. 治験の終了
- 治験依頼者
・ 統計解析、総括報告書の作成
・ 自主監査の実施
- 治験実施医療機関、治験責任医師
・ 記録類の保存

治験実施中は、GCP や治験実施計画書を遵守して治験が行われていることを保証することが必要です。治験依頼者側は、モニタリングやオーディットによってこの確認を行う義務がありますし、医療機関側ではこれに対応できるように、タイムリーにかつ適切に記録類を作成しておかねばなりません。また、治験責任医師は、カルテと整合性の取れた、治験の症例報告書を作成する責任があります。

治験終了時点では、治験依頼者は、適切な統計手法を用いてデータの解析を行い、詳細な治験の総括報告書を作成し、治験が適正に実施されたことを示さなくてはなりません。治験データの品質と言うと、得られたデータの品質だけを考えがちですが、GCP が求めているのは、そのデータを得ていく過程そのものが信頼性に絶えるものであるということであり、そのことを保証しなくてはいけないということです。

次に申請までの開発期間の問題を考えてみたいと思います。

抗菌薬の新ガイドラインで承認に必要な症例数として述べられているのは、安全性の評価のために 1,500 例以上の臨床評価例が必要であることと、あとは各疾患の適応のために必要な細菌学的な評価ができた症例数が記載されていますが、これらの数の症例数を開発のどのような時点でどのように得るかがポイントになります。

海外でのデータがあるもの、あるいは海外との同時開発を行う薬剤では、海外データをどのように利用するか、あるいは利用できるかを、ICH ガイドラインを考慮して、

表7 開発期間の短縮－治験総合計画（申請までに必要な一連の治験計画）の見直し

1. 新ガイドラインでの必要症例数
- 有効性（疾患ごとの必要例数）
- 安全性（申請までに 1,500 例以上）
2. ICH E5（人種差）ガイドライン
- 外国での臨床データの利用
・ 開発段階での海外臨床試験の積極の実施
- ブリッジングスタディ
・ 開発開始時点から計画
3. ICH E8 臨床試験の一般指針
- 治験の段階的実施の考え方（phase の持つ意味）
「Phase は一連の必要とされる 1 セットの試験群ではなく一つの解説であり、医薬品の種類や開発計画によってはこの典型例が適切あるいは必須であるとは限らないことを強調する」
「用量－反応関係の情報は開発のすべての段階、すなわち初期の忍容性試験、短期の薬物動態試験、及び大規模な有効性試験から得られるべきものである」
- 欧米の抗菌薬ガイドラインでの phase
- 治験計画の簡略化、Phase のオーバーラップの可能性
・ 既存の抗菌薬と同系統の薬剤では試験の簡略化又は phase のオーバーラップが可能。

計画段階ではっきりさせておく必要があります。重要なことは、申請までの一連の試験計画をどのように組み立てるかという点です。

さきほども触れましたが、ICH の臨床試験一般指針では治験の phase という考え方が変わってきています。つまり、phase I が終わって early phase II、そして late phase II が終わってから phase III というように、一つ一つ進んでいかなくははいけないという考え方がなくなっています。また、phase II での、early と late の区別はまったく記載されていません。

昨年の西日本総会で砂川先生が、欧米の抗菌薬ガイドラインとの比較を発表されていますが、欧米の抗菌薬ガイドラインでは phase の区別は記載されていません。

日本では、当局の指導もあって、一つ一つ Phase 毎にその結果を確認しながら、慎重に開発を進めていかなくてははいけないという考え方が支配的で、新しい抗菌薬ガイドラインでも、順々に phase を追って段階的に進んで行く開発方法が記載されています。しかし、これからはもっと柔軟で、もっと効率的な開発計画が組めないか考えてみる必要があります。

表 8 に示したのは、こんなやり方もあるのではないかという例ですが、1 は小規模な phase II 試験の後、phase III で用量群を加えて対照薬と比較しようというものです。前の改正案に基づいて実施されてきた用量比較試験と似たデザインの試験ですが、用量間の比較をするのではなく、設定したそれぞれの用量群が対照薬と比べて劣ることがないかどうかをみるのが目的です。2 は、phase II の最初から用量検討比較試験を実施して、用量の目安をつけて、phase III の実薬対照試験を行うような方法も考えられるのではないかと思います。

表8 開発期間の短縮－開発期間を短縮した治験総合計画の例

1. Phase II: 前期, 後期の区別をつけず, 疾患を限定した小規模な非無作為化オープン試験による用量検討
Phase III: 主軸疾患での複数用量群と対照薬を加えた二重盲検多群比較試験
各種疾患における多施設オープン試験
2. Phase II: 前期, 後期の区別をつけず無作為化オープン比較試験による用量検討
Phase III: 主軸疾患での二重盲検比較試験
各種疾患における多施設オープン試験

このような試験計画は、被験者の安全を十分考慮した上で計画されなければならないのは言うまでもありませんが、既存の抗菌薬と同じ系統の薬剤であるとか、非臨床試験や phase I 試験での安全性評価などで特に問題がなければ、十分可能な計画ではないかと考えます。

そこで、最後に、治験の品質を確保し、開発期間を短縮できる試験計画を可能とするために日本化学療法学会に望むことを述べて、まとめとしたいと思います。

まず、治験の品質確保のために、化学療法学会へ望むことですが、今まで、治験総括医師の下で行われてきた、治験実施計画書の作成や治験実施施設の選定に関して、学会として相談を受けるような制度があっているのではないかと思います。また、感染症学会での認定医制度や化学療法学会の臨床試験指導者制度などを充実し、医師に対する治験指導の役割を積極的に果たしていただければありがたいと思います。

新しい抗菌薬を開発していくことの重要性、そのための治験の意義などについて患者さんの理解を求めため

表9 日本化学療法学会に望むこと

治験の品質の確保

1. 治験実施計画書作成相談
2. 治験実施医療機関／治験責任医師の選定
3. 治験実施計画書審査委員会
－非営利の審査委員会として多施設共同治験を審査
4. 治験実施医療機関／治験責任医師の教育・認定
5. 患者に対する治験の啓蒙
6. 効果・安全性評価委員会
－治験実施中のデータ評価、試験の継続・中止などの審議
7. 厚生省との情報交換

開発期間の短縮

1. 治験総合計画相談
－開発薬剤の特徴を生かした phase I から申請までの一連の治験総合計画
・FDA の相談制度
－Pre IND meeting……前臨床段階での全般的な相談
－IND……治験薬概要と Phase I 計画書の審査
－End of Phase II meeting……Phase I, II 試験成績をもとに Phase III の計画書を検討
－Pre NDA meeting……申請前にどのように試験成績をまとめるか
・医薬品機構の相談制度
－FDA の相談制度と類似

の学会としての活動も是非お願いしたいことの一つです。また、今後、疾患によっては開業医の治験への参加も考えなくてはならないと思いますが、このような場合の治験審査委員会の設置や医師への教育などの役割を果たしていただければありがたいと思います。

改訂 GCP にある効果・安全性評価委員会などを学会として運営することも治験の質を高める上で大いに役立つものと考えられます。また、厚生省との太いパイプを確保していただいて、学会の指導にしたがって治験をやれば、承認まちがいなしというふうにいただければありがたいと思います。また、開発期間を短縮するためには、合理的な開発計画が欠かせません。

FDA では、治験依頼者との治験計画相談を非常に重視しています。日本でも医薬品機構が治験相談制度を開始しましたが、専門家の数は不足しており、特に、先ほど述べましたような柔軟な開発計画を組むためには、専門家集団としての学会の指導はきわめて貴重なものとなることは言うまでもありません。

一方的に要望ばかり述べましたが、経済的な理由などで、感染症や抗菌薬の研究が滞っていいわけがなく、研究を活発にするためには、産官学の協力は不可欠であることは言うまでもありません。

抗菌薬の分野は、その有効率からみるとかなり完成された分野とも言えると思いますが、その改良の動きが止まってしまうと、たちまち耐性菌の問題に直面することになります。

今まで日本は、世界的にみても、抗菌薬の開発をリードしてきましたが、それは少しずつでも改良された薬剤が次々と開発されることによって、全体としての大きな進歩につながったからです。そして、その進歩を支えるのは、産官学の協力体制であろうと思います。

以上、本シンポジウムのテーマから少し離れてしまいましたが、このシンポジウムをきっかけに考えたことを述べさせていただきます。

最後に、この発表にあたりまして数多くの有益な助言を与えてくださいました抗菌薬開発企業の諸先輩方ならびにこの発表の機会を与えてくださいました会長の斎藤先生、また司会の労をお取りいただきました砂川、山口両先生に厚く御礼申し上げます。ありがとうございました。

まとめ

山口恵三
東邦大学医学部

「抗菌薬臨床評価ガイドライン（砂川案）」の位置付けについて、臨床、基礎、企業の立場を代表して意見を述べて頂き、大方の部分でその妥当性が評価されました。

臨床的立場からは、呼吸器系、尿路系、外科領域、小児科領域よりご発表頂きました。これらの中で呼吸器系と尿路系に関しては、日本化学療法学会の抗菌薬臨床評価法制定委員会で過去2年間にわたって検討されてきたガイドラインについての意義や問題点などが紹介されましたが、呼吸器系では従来のガイドラインに比べ、細菌学的検討に対する評価が重要視され、投薬期間についての適正な評価の試みが注目されました。小児科領域では、インフォームドコンセントに関する問題点が提起されました。

全体的に欧米における評価法とのハーモナイゼーションについての配慮がなされており、質の高いガイドラインが整いつつあると考えられます。

しかし、一方では医療制度や社会背景の違いから、臨床試験を実施する上で欧米とは異なる種々の問題が存在することも事実であり、今後そのことが新規抗菌薬の開発にとって大きな障壁になる可能性が危惧されます。

今後は、臨床試験の質の高さのみではなく、それを実施する上でより現実的で実践的なガイドラインとなるよう関係者間での整合性が必要となるであります。