

抗菌薬臨床評価のガイドライン作成の経緯

砂川 慶介¹⁾ (国立病院東京医療センター小児科)

山口 恵三 (東邦大学医学部微生物学教室)

柴 孝也 (東京慈恵会医科大学内科)

小野寺昭一 (東京慈恵会医科大学泌尿器科)

花谷 勇治 (帝京大学医学部外科)

千葉 寛²⁾ (国立国際医療センター研究所薬物代謝動態研究室)

¹⁾ 現: 北里大学医学部感染症学講座

²⁾ 現: 千葉大学薬学部薬物学研究室

・1992年11月に米国で、1993年5月に欧州で「抗菌薬臨床評価のガイドライン」が公表された。

1987年に作成され、公表には至らなかった現行の我が国のガイドライン「抗菌薬の適応のガイドライン(案)」は、新しい欧米のガイドラインと記載の内容が大きく異なり、また国内での開発にあたっては幾つかの問題点があることが指摘されていた。

1994年、厚生省は厚生科学研究事業「院内感染対策としての抗菌薬の適正使用に関する研究」で抗菌薬の適正な使用を念頭に置いた「抗菌薬の臨床評価のガイドライン」の作製のための研究班を組織した。

欧州のガイドラインはEC各国の感染症、化学療法の専門家が集まり、アメリカが作成中のガイドラインを下敷きとして作成したためにハーモナイズという面ではあまり問題はないが、我が国の現行ガイドラインはこれら欧米のガイドラインとは内容が大きく異なっていた。

現行の我が国のガイドラインは、対象が β -ラクタム薬を中心とした記載がなされ、各方面からの要望に応じて新しいガイドラインは、特殊のスペクトルを除いた全ての抗菌薬を対象として内容も詳細に記載した。

第二は欧米のガイドラインとのハーモナイズを考慮し、従来の我が国のガイドラインに記載されていない倫理的側面、選択の基準、特殊な被験者集団、試験薬の投与などの項目を追加し、その内容も許す限り欧米のガイドラインに準じた。

第三の問題は、我が国では同じ系統の薬剤でも比較試験の対照薬が適応を有していない、治験での症例数が少ないなどの理由から適応の取得が出来ず、薬剤間で適応に大きな差が見られることが問題とされていた。

この問題を解消するために、広域の薬剤の臨床試験にあたっては、取得が必要な疾患名と目標とする最低例数を示し、企業に適応統一のための努力目標と臨床試験の実施を義務づけた。

その他に従来記載の無かった試験の段階毎の患者の条件についても詳細に記述した。

また、小児、妊娠可能な女性、高齢者などの特殊な被験者集団についても明記し、現在認められておらず、懸案であった外科領域での予防投与に関しても別添の形式で添付した。

新しいガイドラインは欧米のガイドラインを意識して作成したが、欧米のガイドラインと比べてハーモナイズの面で最も大きな違いは第3相にあると考えている。

新しいガイドラインも、現行のガイドラインと同様に、呼吸器感染症、尿路感染症を主軸の疾患と指定し、この2疾患群での比較試験を要求しており、この2疾患群の比較試験で有効性・安全性が確認された場合には、その他の疾患は一般臨床試験でよいとしている。

この理由として日本での臨床試験の実施の困難さ、抗菌力と体内動態から効果が類推出来る抗菌薬では、この2疾患群で有効性・安全性が確認された場合には他の疾患でも有効性が推定できるという長年にわたる経験、市販後にも有効性・安全性の調査が義務づけられている点が挙げられる。

呼吸器と尿路を選んだ理由は各年齢層の患者数が比較的多く、原因菌が呼吸器ではグラム陽性菌、陰性菌何れも見られること、尿路感染症では緑膿菌を含むグラム陰性菌による感染が多いことである。

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の作業にとりかかり、最初の私案を作成して以来繰り返し各方面の意見を求め、その都度改訂を行い改訂23版を1996年3月報告書として厚生省に提出した。

厚生省では改めて関係各方面の意見を聴取し、調整を重ねこの度公表となった。

このガイドラインの公表に至るまでに日本化学療法学会，厚生省，医薬品医療機器審査センター，医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構の方々の多大なるご支援・ご助言を得たことを改めてここに記し，関係各位に深謝申し上げます。

この研究は平成 6，7 年度の厚生科学研究費補助金「院内感染総合対策研究」の助成を受け実施したものである。

抗菌薬臨床評価のガイドライン

第1 はじめに

抗菌薬は他の領域の医薬品とは異なり、その主作用は宿主に対してではなく、感染症の原因となる一般細菌（抗酸菌、真菌、ウイルスを除く）を対象としている。

抗菌薬の臨床評価は、開発を目的とした抗菌薬を対象とする微生物、宿主との関係が複雑に絡み合い必ずしも容易ではない。

1982年に発表された「抗菌薬の適応の標準化に関する研究」（昭和57年5月）に従って抗菌薬の臨床試験が行われてきており、その後1987年に臨床試験の実施上問題となっていた点を解決すべくその改正案が発表されたが、残念ながら改正案のままで現在まで至ってきた。

海外では米国及び欧州から抗菌薬臨床評価のガイドライン（Beam T. R., Gilbert D. N. and Kunin C. M. (1992) General Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti-Infective Drug Products. Clin. Infect. Dis. 15 (S-1), S5-S32; European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (1993). European Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti-Infective Drug Products）が発表されており、また、近年臨床評価を国際的にハーモナイズすることが唱えられている。

このような状況の中で我が国での抗菌薬の開発がより円滑に実施されるように、従来のガイドラインによる新薬開発上の問題点を解決し、出来る限り海外のガイドラインとハーモナイズすべく、ここに新しい「抗菌薬臨床評価のガイドライン」を提案する。

保険医療制度が充実し、臨床試験の実施に対する考え方も欧米とは異なる我が国で臨床試験を実施することには多くの困難を伴うこと、抗菌薬は他の領域の薬剤と異なり、対象とする微生物に対する抗菌力と薬物動態から有効性が類推できることが従来の開発において確認されていることを考慮し、一部欧米の抗菌薬ガイドライン及び我が国における他の領域の薬剤とは異なった試験方法、症例数となっている。

本ガイドラインは一般の広域抗菌薬を念頭に置いたものであり、希少疾病用医薬品や対照薬がない、あるいは抗菌スペクトルが狭いなどの理由によって比較試験の実施が困難な抗菌薬や、局所投与用の薬剤については該当しないことも多い。それらの薬剤の開発にあたっては、本ガイドラインを参考として、目的とする効能・効果を客観的に評価できるような治験計画を立てるべきである。

本ガイドラインについては、今後関係各位のご意見、ご助言に従って改正されていくべき内容が多くあると思われるが、抗菌薬の適切な臨床評価を目的とした基準の一日も早い作成が望まれる次第である。

なお『抗菌薬の臨床評価に際して心がけるべき事項』並びに呼吸器及び小児の臨床試験に関する事項については、別に改めて討議した部分もあるので、それらを別添に示し、また『術後感染症に対する周術期感染発症防止抗菌薬』については、今後具体的な開発が期待されることから、今後の参考までに本ガイドラインとは別途の提言として添付した。

第2 試験の進め方

開発を目的とした抗菌薬の有効性や安全性は、最終的には臨床試験で確認しなければならない。非臨床試験での細菌に対する抗菌力、動物を用いた毒性試験、薬理学的試験、感染治療試験を通じてヒトでの有効性、安全性が予測された後に臨床試験を開始することになるが、臨床試験では開発を目的とした抗菌薬の医薬品としての特性を明確に把握し、この特性を踏まえた臨床試験のデザインが望まれる。

例えば、その抗菌薬の特性としては、(ア)幅広い抗菌スペクトルを有し、原因菌不明の重症感染症に使用可能、(イ)抗菌スペクトルが狭く、原因菌に選択的に作用し、常在細菌叢への影響が少ない、(ウ)MRSA、緑膿菌など多剤に高度耐性を示す特殊な細菌に対して優れた抗菌力を示す、(エ)耐性菌の出現が少ない、(オ)安全性が高く小児、高齢者などに使用しやすい、(カ)投与回数と日数、投与量、投与のしやすさなど使いやすさが向上している、(キ)薬物動態に特徴がある、(ク)医療経済的に優れる、などが考えられる。

なお、臨床試験はGCP等関連の規定を遵守して実施されることが必須である。

1 基礎試験

(1) 細菌学的検討

細菌学的検討は開発を目的とした抗菌薬の特性を見出すとともに、適応疾患、適応菌種を決定する上で重要な試験である。

抗菌薬については以下に述べる項目について十分に検討する必要がある。

ア 試験管内抗菌力

適応を申請する疾患の原因菌として、高頻度に分離される細菌については、対象菌種（標準菌株及び新鮮分離株）に対する最小発育阻止薬剤濃度（MIC）を化学療法学会標準法（Chemotherapy, 29, 76-79 (1981), *ibid* 38, 103-105 (1990)）に準じて測定し、必要に応じて最小殺菌薬剤濃度（MBC）についても検討を行う。

MIC測定時の接種菌量は 10^6 colony forming unit (CFU)/ml を原則とするが、経験的に接種菌量によって MIC が変動することが知られている菌種や薬剤の場合には 10^8 CFU/ml の接種菌量でも測定を行うことが望ましい。成績の記載に際しては被験菌液の接種量を明記する。（寒天培地では spot あたり、微量液体法では well あたりの菌量で表してもよい）

なお、クラミジアやレジオネラなど測定法が別途定められている菌種については規定の測定方法に従う。

イ 試験管内 Post-antibiotic effect (PAE)

PAE が認められる当該開発医薬品においてその効果が臨床に有用と考えられる場合には、その効果を明確にする。

ウ 作用機序

抗菌薬のペニシリン結合タンパク（PBPs）、DNA ジャイレース、リボソームなどに対する作用について検討を加える。

エ 耐性獲得機構

耐性獲得試験を行うと共にすでに耐性菌が存在する場合には、その耐性機序について検討を加える。

オ 細胞内移行性

細胞内寄生菌を対象とする抗菌薬については、細胞内移行性について検討を加える。

(2) 動物を用いた試験

臨床試験を開始するにあたり、開発を目的とする抗菌薬の有効性、安全性、薬物動態を推定する上で動物実験成績は貴重な資料となる。

各種の動物を用いた以下の基礎試験を実施する。

ア 毒性試験、一般薬理試験

イ 薬物動態学的試験

ウ 薬動力学的試験（PAE を含む）

エ 感染治療（防御）試験

オ 医薬品相互作用（構造上、薬物代謝の面から相互作用が考えられる場合）

薬物濃度測定に関しては、その測定方法を明記する。また当該開発医薬品の体内動態における特性を主張する際には、比較対照薬となる薬物についても同じ測定方法で実施することを原則とする。

これらの成績から適応菌種、適応疾患、臨床上的有効性、副作用についての予測を行い、既存の抗菌薬と比較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。

2 臨床試験

抗菌薬は対象とする微生物に対する抗菌力と薬物動態から、既存の抗菌薬との有効性の類推が他の薬効群に比べ比較的容易であると考えられる。

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なくてはならないことは言うまでもない。

患者を対象とした第Ⅱ相以降の臨床試験は、用量検討・用量確認試験（代表的な感染症における臨床推奨用量を求める試験）、有効性及び医療上のメリットを証明する比較試験、適応疾患や適応菌種を決定する一般臨床試験に分けられる。

これらの臨床試験を通じて有効性、安全性の確認と投与量・投与方法・投与期間の検討、並びに開発を目的とした抗菌薬の特性の確認を行う。

（別添 1『抗菌薬の臨床試験に際して心がけるべき事項』参照）

(1) 第Ⅰ相試験

健常人における臨床安全量の範囲と吸収・排泄などの薬物動態及び常在細菌叢に及ぼす影響について知ることが目的である。

原則として健常人を対象とするが、安全性の確保が基本であり、特に開発を目的とした抗菌薬が健常人に明らかに毒性を発現する可能性のある場合には、その抗菌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。

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。

単回投与試験の初回投与量は、臨床推定用量より低用量で最も臨床推定用量に近い量で行うことが望まれるが、通常は安全を見込んで反復毒性試験で最も感受性の高かった動物の無毒性量の60分の1量が設定される。

増量幅は2倍以上の等比を用いる。

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。単回投与試験では投与量と体液中薬剤濃度、副作用、臨床検査値異常変動とその用量反応性を検討する。

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べきではなく、原則として薬物血中濃度が定常状態に達したことが確認できるまでの期間とする。通常半減期の5倍の時間が経過すれば定常状態に移行する。反復投与試験では体液中薬剤濃度、副作用、臨床検査値異常変動の検討に加えて、腸内細菌叢への影響が大きいと考えられる薬剤については腸内細菌叢への影響についても検討する。

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Ⅰ相にもどって追加の試験を行うこともある。

第Ⅰ相試験を実施する施設、試験者の特に備えているべき条件及び実施方法は以下の通りである。

ア 実施医療機関

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。

イ 治験責任医師・治験分担医師

臨床薬理学並びに臨床試験に精通している者。

ウ 検査項目

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。

エ 事後検査

投与終了後7～10日後に実施する。異常を認めた場合には正常化するまで追跡調査を実施する。また、半減期が短いまたは長い場合は、適切に別途調査時期を検討すること。

オ その他

食事、制酸剤などによる薬物動態の変化が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。

ア 前期第Ⅱ相試験

前期第Ⅱ相試験の目的は感染症患者に用いた場合の抗菌薬の安全性、有効性並びに薬物動態に関する瀬踏み試験が主たるものである。第Ⅱ相試験においては、開発しようとする抗菌薬の臨床上的特性を見出すため、設定する必要症例数はそれぞれの目的によって異なる。ことに前期第Ⅱ相試験においては、少数例ずつの設定目標をたてて、その症例数に達した段階での評価を行って次のステップに進むことが大切である。

この試験は用量検討試験の前段階の試験であり、対象疾患は用量検討・用量確認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、安全性や臨床効果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除外する。

薬理的並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、ある程度の目安をつけることを目的とする。

イ 後期第Ⅱ相試験

後期第Ⅱ相試験の主要な目的は、前期第Ⅱ相試験で瀬踏み検討された臨床推奨用量を検討すること、並び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

にある。なお、採血時間等はそれぞれの薬物の体内動態の特性に合わせて設定する。また後期第Ⅱ相試験は第Ⅲ相比較試験へ移行するための前段階の試験であり、投与方法や投与期間を検討する。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除外することが原則である。

その他、開発を目的とした抗菌薬を投与した際の臨床経過を詳細に知ることにより、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菌薬の特徴が証明できるかというエンドポイントを見い出すことができる。

抗菌薬の特徴としては次のことが考えられる。

(ア) 症状や検査所見の改善までの時間

(イ) コンプライアンス

(ウ) 抗菌力、抗菌スペクトルからの有効性（除菌率及び除菌速度、原因菌不明の感染症例における治療効果、耐性獲得率、耐性菌に対する効果、投与後に出現する菌の特徴など）

(エ) 安全性

(オ) 経済性

細菌感染症を対象とした臨床試験においてはプラセボ投与群を設定することは倫理的に許されない。抗菌薬の主作用は感染症の原因微生物に対するものであり、既存の抗菌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ので、他の薬効群に求められている低用量、推定臨床用量、高用量を使用する3群間での用量設定試験に代えて確認のための用量検討・用量確認試験を実施する。

抗菌薬の用量検討・用量確認試験は臨床推奨量の確認並びにエンドポイント（評価項目）を見出すことに主眼を置いた試験であり、その方法としては、前期第Ⅱ相で検討して得られた臨床推奨量と考えられる投与量と推定臨床最高用量（通常2倍）と考えられる投与量との2群比較、またはその開発を目的とした抗菌薬の特性を見出す目的で対照薬を含めた3群比較が考えられる。この場合、有効性・安全性はもとより細菌学的効果が重要なポイントとなる。

用量検討・用量確認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。

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菌薬」、「開発しようとする抗菌薬の特性を明確に対比できると予想される抗菌薬」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）及び用量検討・用量確認試験の成績に基づいて開発を目的とする抗菌薬の臨床上的利点を見出し、感染症の治療に貢献する可能性があると判断された場合には第Ⅲ相試験に進むことが出来る。

(3) 第Ⅲ相試験

この段階における試験には3つの柱がある。

ア 主軸となる感染症における比較試験

第1は開発を目的とした抗菌薬の有効性が既存の抗菌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実施する主軸となる疾患における比較試験である。

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疾患を選んだ理由としては以下のことが挙げられる。

(ア) 程度の差はあれ器質的、機能的障害を有しており、抗菌薬の体液移行に個人差が大きい。

(イ) 呼吸器感染症の原因菌としてはグラム陽性、陰性の種々の上咽頭常在菌が関与しており、一方尿路感染症では腸管内常在菌や緑膿菌などの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、これらの疾患にみられる原因菌は临床上重要とされる菌種の多くをカバーしている。

(ウ) 両疾患ともに菌交代現象を惹起しやすい。

(エ) 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以下がある。

(ア) 感染症、化学療法の専門家が常勤する。

(イ) 緊急時の対応が可能である。

施設間に症例数の偏りが出ないように配慮し、施設間差をできる限り少なくするために、客観的な診断基準、臨床効果判定基準、副作用判定基準などを可能な限り設定する必要がある。

主軸の2疾患における比較試験で、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菌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とも一般臨床試験成績から有効性、安全性を類推することが許容される。

イ 主軸となる感染症以外の疾患における比較試験

第2は上記の主軸となる感染症以外の疾患における比較試験である。

この試験の目的は抗菌薬の特性を示すことの他に、対象となる疾患、菌種等が限定されており、主軸となる2比較試験（アに記載）が行われなかった場合に、開発を目的とする抗菌薬の有効性、安全性を確認することである。

ウ 一般臨床試験

第3は適応疾患及び適応菌種決定のための一般臨床試験である。

この試験は対象（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。

（ア）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疾患を有する患者（効果判定に影響のある患者は除く）を含めた有効性、安全性の確認、薬物動態の検討。

（イ）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。

（ウ）小児や高齢者など特殊な集団における有効性、安全性の確認、薬物動態の検討。（「第3 特殊な被験者集団における試験」の章参照）

なお上記のア、イ及びウの他、第Ⅲ相試験においては、脱水あるいは抗菌薬の排泄経路に応じて腎機能障害や肝機能障害などの病態時における薬物動態についても可能な限り検討する。

特に血中及び体液などの薬物濃度の測定と原因菌のMICを測定することは、開発を目的とした抗菌薬の特性を知る上で重要である。

（4）市販後調査（第Ⅳ相試験）

市販後調査は承認・市販後に実施される調査・試験である。

この試験の目的は、安全性、有効性について対象を広げた多くの患者での確認である。

承認時までに明らかにされなかった点がある場合には、その検討もこの時期に実施する（市販後臨床試験）。また医薬品の併用による相互作用の検討も続けて実施する。

市販後の有効性、耐性菌の増加の有無、安全性の検討については、承認時の成績と比較する必要があるため、開発当時の臨床試験と判定基準を統一した有効性・安全性の確認、細菌学的検査が十分なされ開発時との比較が可能なレベルで実施した成績も必要である。薬剤感受性（耐性菌）に関する検討においては、複数の異なる地域から分離された代表的適応菌種を対象として、十分な知識と技術を有する医療機関（施設）において測定された成績を参考とする。

第3 特殊な被験者集団における試験

特殊な被験者とは妊娠可能な女性、妊婦、新生児、低出生体重児、小児、高齢者等が含まれる。

1 妊娠可能な女性

外科的に不妊となった女性、閉経後1年を超える女性を除き成人女性は妊娠可能である。妊娠可能な女性については、開発を目的とする抗菌薬が生殖発生毒性試験で生殖発生への悪影響の無いことが確認された時点で臨床試験に参加出来る。

臨床試験の参加にあたっては試験期間中に妊娠を希望する女性を除外し、また参加者に対し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。

2 小児科領域

小児は更に新生児・低出生体重児（生後4週未満）と小児（生後4週以上16歳未満）に分けられる。

（1）小児（生後4週以上16歳未満）

小児用医薬品は安全性の見地から成人での使用が承認された後に、小児の試験に移行するのが原則であるが、一部小児への安全性が確立していない薬剤はさらに成人での安全性が確認された後に開始する。

しかし抗菌薬については耐性菌出現の問題から、この手順では開発時期が遅すぎると考えられるので緊急に開発を要する抗菌薬（MRSA用薬、耐性肺炎球菌用薬など）や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、従来の類似薬剤と異なった反応が認められないことが確認された後で、市販後調査での安全性が確認される前に、試験開始が可能である。（別添2『小児科領域の臨床試験』参照）

(2) 小児の臨床試験の開始時期

開始時期については抗菌薬によって以下の3群に分類する

ア 耐性菌の増加などの理由で小児科領域に於いて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の試験成績から会社が判断し、小児領域の専門家の意見を求めて成人領域で有効性が類推される時点（例えば、成人後期第Ⅱ相試験の後半）で開始する。

イ 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、安全性が従来の類似薬剤と異なった反応が認められないことが確認された後（成人の第Ⅲ相試験開始後）に開始する。

ウ 従来の類似抗菌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等から小児での安全性が確立していない抗菌薬

原則として成人での使用が承認され、再審査の結果や海外での研究報告等を踏まえ、小児適用に関する臨床開発の妥当性を検討する。

(3) 新生児・低出生体重児（生後4週未満）

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頻度が高く、化学療法の必要性が高い一方、薬物動態が小児とは異なり、排泄が遅れ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、必要に応じ引き続き別途試験を開始する。

3 高齢者

高齢者は各種基礎疾患や加齢に伴う臓器障害を背景に多彩な病態を示し、個体差も大きい。各種の弱毒菌や耐性菌による感染症例が多く、新しい抗菌薬に対する期待の高い領域であり、市販後には広範囲の高齢者が投与対象となるため、市販前に高齢者に対する有効性、安全性に関する確認も求められる。一方、薬剤の忍容性に関しては若年者とは異なる点があり、臨床試験の同意取得にあたっては、安全性、倫理性の面で特に注意が必要である。

(1) 高齢者の分類

抗菌薬の薬物動態、感染症の病態から以下の3群に大別することができる。

ア 65～74歳: 感染症の病態、薬物動態などは、加齢の影響があるとはいえ、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ても良い。むしろ担痛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。

イ 75～79歳: 加齢の影響による臓器障害が多発するようになる年齢層であり、腎機能は若年者群よりも低下している場合があるため、細心の注意が必要である。肝機能の加齢による低下は、短期間の抗菌薬投与ではあまり問題とはならないと考えられるが、開発中の抗菌薬はヒトに対する作用に未知の部分があることから、安易であってはならない。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考えられる。

ウ 80歳以上: 加齢の影響が著しく、感染症の病態も若年者群とかなりの差が認められる。

(2) 各臨床試験に含まれる高齢者の対象年齢層

概略、以下の基準に従う。

ア 第Ⅱ相試験

前期第Ⅱ相試験は重篤な基礎疾患がなく、併用薬剤の少ない65～74歳までを対象とする。前期第Ⅱ相試験で高齢者の有効性、安全性が確認された場合には、後期第Ⅱ相試験では重篤な基礎疾患がなく、併用薬剤の少ない65～79歳までを対象とする。

イ 第Ⅲ相試験

比較試験については後期第Ⅱ相試験に準じるが、対照薬の用量が高用量で実施される試験の場合には過量投与の危険を考慮して65～74歳までとする。

一般臨床試験においては、80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相試験成績及び患者病態を考慮した治験責任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により、各年齢群ごとの標準用量を決定する。治験責任医師の判断により予め治験実施計画書に病態を考慮した投与開始量を明記すべきである。

ウ 薬物動態試験

各年齢層に分けて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、65～74歳における成績をもって高齢者の薬物動態を代表することは出来ないことから75～79歳における成績も集積する必要がある。また、高齢者ガイドラインで示されるポピュレーション（母集団）薬物動態スクリーニングによって、一人の被験者から得られたサンプル数が少ない場合でも有益な情報を得ることは可能である。

第4 臨床試験の方法

臨床試験はGCPを遵守し、治験実施計画書に従って実施する必要がある。

1 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予め取り決め、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) 原因菌の決定方法並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

2 選択基準

試験を行う被験者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。

3 除外基準

除外基準並びにその取り扱いについては様々な状態を想定して治験実施計画書に明確に記載して対応する。なお、安全性の検討症例についても予め基準を設けておくことが重要である。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、他の適切な抗菌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する抗菌薬の特徴に応じて取り決める。また、除外基準は各試験ごとに治験実施計画書に記載すべきである。

- (1) 開発を目的とする抗菌薬と同系統の抗菌薬（及び比較試験の場合は対照薬）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) 開発を目的とする抗菌薬（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、その薬剤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剤が併用されている患者
- (3) 開発を目的とする抗菌薬（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及び重篤または進行性の基礎疾患、合併疾患を有し、試験の安全な遂行または効果の妥当な判定が困難な患者
- (5) 他の抗菌薬の併用を必要とする患者
- (6) 他の抗菌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（注射薬で治療後に経口薬に変更する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) 開発を目的とする同じ抗菌薬の治験に以前組み入れられたことのある患者
- (9) 過去半年以内に治験に組み入れられた患者

4 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書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及び最長投与期間は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漫然と抗菌薬を投与することは避けなければならない。

5 最終評価

抗菌薬の効果は本来ヒトに寄生する微生物に対する効果であるので、確実な起因菌の決定とその消長及びそれに伴う臨床症状の変化が重要であるが、起因菌の決定が困難な疾患においては臨床症状から判断される場合もある。

開発を目的とした抗菌薬の特性が示される臨床試験の計画及びその判定法、並びにその成績の妥当性の証明が重要である。

6 安全性

開発を目的とする抗菌薬のリスクと効果を比較することは重要である。従って、各試験においては副作用を検出するために、臨床上または臨床検査値上の評価及び手法を各治験実施計画書に明記する必要がある。発現率 0.2 % の副作用の検出に必要である多数の患者（総症例数 1,500 例）の治療成績の収集が望ましい。ただし、抗菌スペクトルの狭いもの等薬剤の特性によっては必ずしも 1,500 例を必要としない。また治験担当医師は、治験中の全ての有害事象を症例報告書に記録しなければならない。副作用が稀にしか起こらない場合にはこれを検出することは困難であり、治験責任医師は予期せぬ副作用に十分警戒すべきである。

(1) 臨床検査による副作用の観察: 標準的な血液学的検査、生化学的検査（トランスアミナーゼ、尿素窒素、クレアチニン、電解質など）、尿検査（蛋白、糖など）などの検査を実施しなければならない。非臨床毒性試験の結果や、既知の毒性プロフィールを有する類似抗菌薬との化学的類似性に基づいて、他の検査を含めることもある。

(2) 副作用の重症度: 軽度、中等度、重度の 3 段階で判定する。なお、その判定基準は治験実施計画書に明記する。

(3) 治験薬との因果関係: 因果関係を判定する際には、投与と発症との時間的關係、副作用の経過、消失までの時間、患者の状態、既往歴、併用薬などを考慮する必要がある。因果関係は例えば次のように分類する。

(ア) 関係がある、(イ) 多分関係がある、(ウ) 関係があるかもしれない、(エ) 多分関係がない、(オ) 関係がない。

(4) 市販後調査（第Ⅳ相試験）: 頻度の低い副作用は、臨床試験に組み入れられた数千人の患者では検出されない可能性がある。また臨床試験で発現頻度の低い副作用である可能性が示唆されても、その重症度の特徴、発現頻度、併用薬との関係などを確かめるためには、より多くの患者での検討が必要であるので、市販後調査において確認する。

第 5 適応菌種、菌群、菌属の決定

感染症における主要原因菌は時代とともに変貌し、新たな菌種が臨床上重要になってくることはよく知られている。従って、抗菌スペクトル検討のための対象菌種はその時代に即したものでなければならず、菌名が変更されたものは必要に応じてこれを新しいものに変えていかなければならない。

菌名の表示順位は統一性を保つために表-1 の通りとする。

適応菌種、菌群あるいは菌属の決定は次の成績などを総合的に勘案して行う。

(1) 標準菌株及び試験実施開始時点から 5 年間に分離された種々の臨床分離株に対する MIC 分布に基づいた抗菌スペクトル

(2) 感染実験モデルにおける感染治療（防御）成績

(3) 開発を目的とする抗菌薬のヒトにおける薬物動態

(4) 実施された臨床試験における原因菌に対する抗菌力及びその除菌効果と臨床効果

比較試験の対照薬に適応のない菌種であっても抗菌力、薬物動態、一般臨床試験成績、細菌学的効果から有効性が類推される場合には適応菌種と判断される。

なお、臨床で分離される頻度の少ない（2~3 %）菌種については、上記（1）に示した抗菌力、（3）に示した薬物動態から有効性が類推出来るものに限り少数例の臨床成績に基づいて適応が判断される。

表-2 に記載した菌種については臨床症例の確保が非常に困難であることから抗菌力、薬物動態、類似疾患の有効性から判断することとするが、少数の臨床例が含まれていることが望ましい。

表-1 適応菌属 菌種(群)名表示例(ウイルスを除く)

[好気性グラム陽性球菌]
ブドウ球菌属: 黄色ブドウ球菌, 表皮ブドウ球菌 (あるいはコアグラウゼ陰性ブドウ球菌)
レンサ球菌属: A群レンサ球菌 (化膿レンサ球菌), B群レンサ球菌 (アガラクティエ菌)
口腔レンサ球菌群 (ビリダンス群), ミュータンス菌
肺炎球菌
腸球菌属: エンテロコッカス フェカリス, エンテロコッカス フェシウム, エンテロコッカス・アビウムなど
[好気性グラム陰性球菌]
ナイセリア属: 淋菌, 髄膜炎菌
モラクセラ属: モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス, モラクセラ ラクターナ (モラー・アクセンフェルト菌)
[好気性グラム陽性桿菌]
リステリア属: リステリア・モノサイトゲネス
エリシペロスツリクス属: 豚丹毒菌
コリネバクテリウム属: ジフテリア菌
バシラス属: 炭疽菌, バシラス・セレウス
ノカルジア属: ノカルジア・アステロイデス
[腸内細菌科]
大腸菌属: 大腸菌
シゲラ属: 赤痢菌
サルモネラ属: チフス菌, パラチフス菌, その他のサルモネラ
シトロバクター属
クレブジエラ属: 肺炎桿菌, クレブジエラ・オキシトカ
エンテロバクター属
セラチア属: 霊菌など
プロテウス属: プロテウス ミラビリス, プロテウス ブルガリス
モルガネラ属: モルガン菌 (モルガネラ・モルガニー)
プロビデンシア属: プロビデンシア・レットゲリ
エルシニア属: ベスト菌, エルシニア エンテロコリチカ
[ビブリオ科]
ビブリオ属: コレラ菌, 腸炎ビブリオ
エロモナス属: エロモナス ヒドロフィラ, エロモナス ソブリア, エロモナス・キャビエ
[バスツレラ科]
バスツレラ属: バスツレラ ムルトシダ
ヘモフィルス属: インフルエンザ菌, 軟性下痢菌, ヘモフィルス エジプチウス (コッホ・ウィークス菌)
[ブドウ糖非発酵グラム陰性好気性桿菌]
シュードモナス属: シュードモナス プチダ, シュードモナス フルオレッセンスなど
緑膿菌
バーグホリテリア属: バークホルテリア・セバシア, バークホルテリア シュードマレイ
ステノトロホモナス (キサントモナス) 属: ステノトロホモナス (キサントモナス) マルトフィリア
アシネトバクター属: アシネトバクター・バウマニー, アシネトバクター・カルコアセチカス
フラボバクテリウム属: フラボバクテリウム メニンゴセプチカム
アルカリゲネス属: アルカネゲネス・フェカリス
[レジオネラ科]
レジオネラ属: レジオネラ ニューモフィラなど
[好気性グラム陰性球桿菌]
ブルセラ属: ブルセラ アホルタス
ホルデテラ属: 百日咳菌, パラ百日咳菌
フランシセラ属: 野兎病菌
[微好気性グラム陰性菌]
カンピロバクター属
ヘリコバクター属: ヘリコバクター ビロリ
[嫌気性グラム陰性球菌]
ベイヨネラ属
[嫌気性グラム陽性球菌]
ペプトストレプトコッカス属: ペプトストレプトコッカス・アネロピウス
ペプトコッカス属
[嫌気性グラム陰性桿菌]
バクテロイデス属: フラジリス菌 (バクテロイデス フラジリス)
プレボテラ属
ボルフィロモナス属

表-1 適応菌属・菌種（群）名表示例（ウイルスを除く）

フソバクテリウム属
[嫌気性グラム陽性桿菌]
クロストリジウム属: ウェルシュ菌, 破傷風菌, ガス壊疽菌群, デイフィシレ菌
アクチノマイセス属: アクチノマイセス・イスラエリイ
プロピオニバクテリウム属: アクネ菌
ユウバクテリウム属: ユウバクテリウム レンタム
モビルンカス属
[その他]
ガードネラ属: ガードネラ バジナリス
[スピロヘーター科]
トレボネーマ属: 梅毒トレボネーマ
ボレリア属: ボレリア プルグドルフェリ
[レプトスピラ科]
レプトスピラ属: レプトスピラ インタロガンス
[リケッチア]
リケッチア属: 発疹チフスリケッチア, 発疹熱リケッチア, 恙虫病リケッチア
コクシエラ属: Q熱リケッチア
バルトネラ属: バルトネラ・ヘンセーラ
[クラミジア科]
クラミジア属: 肺炎クラミジア (クラミジア ニューモニエ), オウム病クラミジア (クラミジア シッタシ), トラコーマクラミジア (クラミジア トラコマティス)
[マイコプラズマ科]
マイコプラズマ属: 肺炎マイコプラズマ
ウレアプラズマ属: ウレアプラズマ ウレアリティクム

表-2 臨床例が稀な菌種・菌属

髄膜炎菌, 百日咳菌, パラ百日咳菌, レジオネラ属, コレラ菌, チフス菌, パラチフス菌, ベスト菌, ジフテリア菌, 破傷風菌, リステリア属, トレボネーマ属, ボレリア属, レプトスピラ属, リケッチア属, 肺炎クラミジアなど
--

第6 各種感染症の適応の決定

主軸となる感染症における比較試験で有効性について対照薬と同等以上であり、かつ安全性について問題のないことが証明されるか、または特に存在意義が認められた抗菌薬については、原因菌として頻度の高い細菌に対する抗菌力、薬物動態、一般臨床試験成績から適応疾患を決定する。

主軸となる比較試験が行われない場合や上記の条件を満たさない抗菌薬については、特別な場合を除き、適応を意図する感染症領域ごとに比較試験が必要である。

同種・同効と考えられる抗菌薬については、使用目的に応じて次のように分類される。

(1) 注射剤で、幅広い抗菌スペクトルを有しており、複雑な基礎疾患を持つ患者の感染症にも有効性が期待出来る抗菌薬

(2) 経口剤等で、血中濃度などの薬物動態から、軽症あるいは中等症の感染症に対しての有効性が期待出来る抗菌薬

従来、これらの抗菌薬の承認については、開発申請者が行った治験の範囲内で有用性が認められたもののみを適応疾患として認めてきた。しかし、このような承認方法は、時として理論的に効果が期待出来るはずの疾患において症例数の不足から承認をなし得ず、同種・同効の抗菌薬間の適応疾患に不均衡が生じ、医療の現場に混乱を与えている。

このようなことから、同系統の抗菌薬については適応疾患の整合性を図るため、上記(1)及び(2)に該当する抗菌薬に関しては、必須とされる疾患を定めた。それらの必須疾患については少なくとも表-3に掲げる症例数における検討が必要である。表-3は広域抗菌薬として申請するための必須疾患及び症例数であり、この条件を満たさない治験成績での申請に関しては、申請薬剤の有用性を別途証明する必要がある。

基礎的検討からは同種・同効の抗菌薬と考えられても、MICや薬物動態などから適応と考え難い疾患についてはこの限りではない。

また、必須疾患以外の特定の疾患で臨床試験が実施されている場合には表-3備考欄に掲げる症例数における検討成

表-3 適応疾患の決定に必要な疾患と最低症例数
原則として分離菌の推移が検討された症例数として示す

(1) 注射用抗菌薬

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] 左記以外の疾患の必要治験例数
1	全身性感染症 敗血症	計 5 例	適応菌種によって感染性心内膜炎 1 例を含んで計 5 例とする
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
3	外科領域感染症 外傷・熱傷創感染、手術創感染	3 例	適応菌種によって、外傷・熱傷による感染症を含める場合は 10 例
4	整形外科領域感染症	各 3 例	適応菌種によって骨髄炎、関節炎計 5 例、化膿性腱鞘炎 3 例、化膿性筋炎 3 例
5	呼吸器感染症 扁桃周囲膿瘍、(重症の陰窩性扁桃炎、扁桃周囲炎を含む)、咽後膿瘍 慢性呼吸器疾患の二次感染(慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、肺線維症、気管支喘息など) 肺炎、肺化膿症、膿胸	3 例 慢性気管支炎 5 例、気管支拡張症各 3 例を含む 30 例 10 例	いずれかの疾患合計 3 例 肺化膿症または膿胸の症例が含まれることが望ましい
6	尿路感染症 腎盂腎炎 複雑性膀胱炎 前立腺炎	20 例 30 例 3 例	適応菌種によっては淋菌性尿道炎 3 例、精巣上体炎 3 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 腹腔内膿瘍、腹膜炎*	各 5 例	
12	産婦人科領域感染症 内性器感染症(子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎)	各疾患を含む 15 例	適応菌種によって骨盤腹膜炎、タケラス高膿瘍計 3 例
13	化膿性髄膜炎	5 例	髄液への移行の良い薬剤のみ対象 (小児のみでも可)
14	眼科領域感染症 角膜潰瘍、眼窩感染、全眼球炎 (含、眼内炎)	各 1 例を含む 5 例	
15	耳鼻科領域感染症 中耳炎(含、乳様突起炎、錐体炎)	各 5 例	中等症以上に限定
16	歯科・口腔外科領域感染症 顎炎、顎骨周辺の蜂巣炎	各 5 例	
17	その他		梅毒 5 例

*小腸穿孔や大腸穿孔を含む

表-3 適応疾患の決定に必要な疾患と最低症例数
原則として分離菌の推移が検討された症例数として示す

(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〕 左記以外の疾患の必要治験例数
2'	皮膚科領域感染症 表在性皮膚感染症 (急性表在性毛包炎, 伝染性膿痂疹・尋常性膿瘡) 深在性皮膚感染症 (蜂巣炎・丹毒, リンパ管炎, リンパ節炎, せつ, せつ腫 症, よう, 尋常性毛瘡, 化膿性爪囲炎・ひょう疽) 慢性膿皮症(感染性粉瘤, 化膿性汗腺炎, 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20例 各2例を含む10例 各2例を含む10例	(伝染性膿痂疹は小児の検討で可) 適応菌種によって瘡瘡3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創・熱傷創感染, 手術創感染 各3例を含む10例
5'	呼吸器感染症 急性上気道感染症群(扁桃炎, 咽頭炎, 咽喉頭炎, 急性 気管支炎等)	扁桃炎5例を含む20例	経口剤で肺炎, 慢性呼吸器疾患の二次感染の適応を 取得する場合には注射剤に準じる 適応菌種によってマイコプラズマ肺炎10例, クラ ミジア肺炎5例
6'	尿路感染症 腎盂腎炎 膀胱炎 前立腺炎	20例 30例 3例	適応菌種によって淋菌性尿道炎10例, 非淋菌性尿 道炎10例(うちクラミジア性5例以上), 精巣上体 炎5例
8'	感染性腸炎		適応菌種によって細菌性赤痢(5例) サルモネラ症, カンピロバクター腸炎各10例
9'	猩紅熱		上気道炎(5'群の急性上気道炎), A群レンサ球菌 の適応があれば可
10'	百日咳		適応菌種によって百日咳3例
12'	産婦人科領域感染症 バルトリン腺膿瘍(バルトリン腺炎)	いずれかの疾患合計 計3例	適応菌種によって子宮頸管炎5例
14'	眼科領域感染症 眼瞼膿瘍, 涙囊炎, 麦粒腫, 瞼板腺炎, 角膜炎(角膜潰瘍を含む)	各2例を含む15例	
15'	耳鼻科領域感染症 外耳炎, 中耳炎 化膿性唾液腺炎 副鼻腔炎	各3例 3例 5例	感染性口内炎(含, 舌炎)5例
16'	歯科・口腔外科領域感染症 歯周組織炎, 歯冠周囲炎, 顎炎	計10例	

これらの疾患は同系統の薬剤間の適応の整合性を図るために実施する必要例数である。適応菌種, 体内動態から適応となり得ない疾患の実施は不要であるが, その場合には該当薬剤の特徴を別途示す必要がある。

上記以外の疾患については別途に臨床試験を実施し, 成績より適応を決定する。

績に従い適応を追加出来る。

なお, ここに示した症例数は, 分離菌(原因菌と推定されたもの)の推移が検討された症例数を示しており, 実際には原因菌が検出されない症例も含まれるため, 疾患により2~5倍の症例数における検討が必要となる。

投与量は常用量での成績が中心となるが, 化膿性髄膜炎などのように大量投与での成績が多い場合には安全性を配慮して別途投与量を決定する。

1 敗血症，感染性心内膜炎

主軸となる比較試験で有効性，安全性が証明された場合に，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，これらの適応疾患を考慮する。

原因菌が証明された症例で有効例があれば，検出された菌の MIC（MBC）並びに抗菌薬の投与量，血中濃度，副作用等を勘案し，適応疾患として決定して差し支えない。

本疾患は投与期間が 4 週間以上の長期になることがあるので，長期投与例での副作用，臨床検査値異常については必ず調べられていることが必要である。

これらの疾患は注射剤が適応となる疾患であるが，症状が軽快した後に経口剤に変更して治療されることが考えられる。このような使用を目的とした経口剤では抗菌力，薬物動態とを勘案して適応として決定する。（この場合にも主軸となる比較試験で対照薬に比して同等以上の成績であることが必要である。）

2 皮膚科領域感染症

主軸となる比較試験で有効性，安全性が証明されれば抗菌力，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する。

本疾患群が適応となる抗菌薬の中には，グラム陽性菌あるいは特定の細菌だけに抗菌力を有するために上記の比較試験の実施が困難な場合がある。この場合には皮膚科領域感染症での比較試験を実施し，その成績と抗菌力，薬物動態を勘案して適応として決定する。

なお瘡瘍は感染症ではないが抗菌薬によりアクネ菌（*Propionibacterium acnes*）の菌量を減少させることが治療につながると考えられているので，アクネ菌が適応菌種となる場合には臨床試験を実施し適応を決定する。

3 外科領域感染症

主軸となる比較試験で有効性，安全性が証明されれば，原因菌として頻度の高い細菌に対する抗菌力，薬物動態，定められた例数以上の症例を含む一般臨床試験成績から適応を決定する。

この際の適応となる疾患としては，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る。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る。

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，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する。（別添 3『外科感染症』参照）

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，追加する予定であるが，その方針を今後の参考までに本ガイドラインとは別途の提言として添付する。（参考『術後感染症に対する周術期感染症防止抗菌薬』参照）

4 整形外科領域感染症

主軸となる比較試験で有効性，安全性が証明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，定められた例数以上の症例を含む一般臨床試験成績から適応を決定する。

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，追加する予定であるが，その方針を今後の参考までに本ガイドラインとは別途の提言として添付する。（参考『術後感染症に対する周術期感染症防止抗菌薬』参照）

5 呼吸器感染症

呼吸器感染症におけ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，定められた例数以上の症例を含む一般臨床試験成績から適応を決定する。この際の適応疾患としては急性上気道感染症，扁桃周囲膿瘍，咽喉頭炎，咽喉頭の膿瘍（咽後膿瘍を含む），肺炎，肺化膿症，膿胸，慢性呼吸器疾患（慢性気管支炎，びまん性汎細気管支炎，気管支拡張症，肺気腫，肺線維症，気管支喘息など）の二次感染（あるいは急性増悪）が該当する。

開発を目的とした抗菌薬の抗菌スペクトルから肺炎のみで比較試験が行われた場合，慢性呼吸器疾患の二次感染を除いた上記疾患群も適応疾患と考えられるので，それぞれの疾患群における主要原因菌に対する抗菌力，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する。

マイコプラズマ、クラミジアあるいはその他の特定の原因菌による肺炎に対する試験もこれに準ずるが、この場合には抗菌スペクトルを勘案して特定の肺感染症に限定されることとなる。

扁桃炎における比較試験だけが実施された場合は、比較試験で有効性、安全性が確認されれば扁桃炎、咽頭炎、咽喉頭炎、急性気管支炎の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これらの疾患の適応を決定する。

呼吸器感染症の中で、肺炎の場合は原因菌の特定が困難な例が多いが、種々のアプローチを試み、原因菌の決定あるいは推定に最善の努力を払う必要がある。慢性気道感染症の場合には、気道分泌物の採取が比較的容易なことから、塗抹標本を作製し、培養法と併せて高い原因菌の判明率が望まれる。

なお、呼吸器感染症については、近年、抗菌薬の発達と共に患者の年齢層はますます高齢化し、原因菌も多様化してきている。治験を行うにあたっては別添に述べるような配慮が払われることが望ましい。(別添 4『呼吸器感染症』参照)

6 尿路感染症

複雑性尿路感染症におけ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、定められた例数以上の症例を含む一般臨床試験成績から適応を決定する。

感染部位別、病態別、検出菌別に層別して解析することや、菌交代現象、投与終了後の細菌出現率、検出菌の種類を検討することは抗菌薬としての特徴を知る上で役に立つ。

単純性尿路感染症における比較試験だけの場合には、有効性、安全性が認められれば単純性尿路感染症（腎盂腎炎、膀胱炎）を適応と決定する。

尿道炎については淋菌性尿道炎と非淋菌性尿道炎に分けて検討する。

淋菌性尿道炎は淋菌に対しての抗菌力の検討と一般臨床試験を行う。

非淋菌性尿道炎はトラコーマクラミジアが原因菌となることが多いことから、クラミジアに対する抗菌力、薬物動態、クラミジア感染症を含む一般臨床試験成績から適応を決定する。

前立腺炎は尿路感染症と共通の原因菌によることが多いので、尿路感染症の原因菌としての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する。

精巣上体炎は尿路感染症と共通の原因菌またはトラコーマクラミジアが原因菌となることが多いが、原因菌を決定し得ない場合が多いので、尿からの検出菌で類推することも可能である。クラミジアを含む抗菌力、クラミジア感染症を含む一般臨床試験成績から適応を決定する。

なお、上記試験においては、日本化学療法学会臨床評価法判定委員会泌尿器科委員会、UTI 薬効評価基準（1996年12月）(UTI 薬効評価基準、第4版暫定案、日本化学療法学会雑誌、45(5)、203-247(1997))を参考にすること。

7 胆道感染症

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、定められた例数以上の症例を含む一般臨床試験成績から適応を決定する。

8 感染性腸炎

症例の減少とともに、近年比較試験の実施が困難となってきた疾患群であるので一般臨床試験により検討する。

適応は臨床効果、細菌学的効果、安全性の成績から決定するが、腸内細菌叢に著しい変動がないことを少なくとも対象下痢患者2~3例について確認しておく必要がある。

対象菌種としては赤痢菌(5例以上)、サルモネラ(10例以上)、カンピロバクター(10例以上)などのほか、発生があればコレラ菌(3例以上)を含む感染性腸炎原因菌による症例、その他、菌が陰性であっても臨床症状より感染性腸炎と診断された症例も含めてよい。

サルモネラ症、カンピロバクター腸炎については、類薬が適応を持たない系統の抗菌薬では比較試験を実施し、臨床効果、除菌効果、安全性の成績から適応を決定することが望ましい。

9 猩紅熱

「呼吸器感染症」のいずれかの比較試験に基づき上気道炎の適応が認められれば、A群レンサ球菌に対する抗菌力から適応を決定する。

10 百日咳

「呼吸器感染症」のいずれかの比較試験で有効性、安全性が認められれば百日咳菌に対する抗菌力並びに除菌効果、一般臨床試験成績から適応を決定する。

なお、本疾患では原因菌の検出が困難であるが、原因菌検出例が3例得られることが望ましい。

11 腹膜炎

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、定められた例数以上の症例を含む一般臨床試験成績から適応を決定する。

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、腹膜炎の比較試験を組むことが出来る。ただし、VP（脳室腹腔）シャントやCAPD（持続携帯式腹膜灌流）による腹膜炎は別途解析すべきである。

12 産婦人科領域感染症

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、定められた例数以上の症例を含む一般臨床試験成績から適応を決定する。

この際の適応疾患としては（1）子宮内感染：女性内生殖器感染（産褥熱、産褥子宮内感染、子宮内膜炎、感染流産、子宮溜膿腫、子宮筋層炎）、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、（2）子宮頸管炎、（3）バルトリン腺炎、バルトリン腺膿瘍、（4）骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍があげられる。

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は、外科領域感染症または産婦人科領域感染症のいずれかの比較試験で有効性、安全性が認められた場合に、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する。

子宮付属器炎では、原因菌を決定し得ない場合が多いので、子宮内感染と共通の原因菌で起こることが多いことを考慮して子宮からの検出菌で類推しても良い。

子宮頸管炎については淋菌性及非淋菌性に分けて検討する。非淋菌性頸管炎はトラコーマクラミジアが原因菌となることが多いことから、クラミジアに対する抗菌力、薬物動態、クラミジア感染症を含む一般臨床試験成績から適応を決定する。

バルトリン腺炎、バルトリン腺膿瘍は外生殖器感染として扱う。

骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍について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、一般臨床試験成績から適応を決定する。

13 化膿性髄膜炎

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（MIC、MBC）、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する。

化膿性髄膜炎では投与量がその他の感染症と異なる場合がある。

14 眼科領域感染症

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、定められた例数以上の症例を含む一般臨床試験成績から適応を決定する。ただし、外眼部感染症のほとんどは局所療法（点眼剤等）のみで完治することを念頭におかなければならない。

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、眼科領域感染症または皮膚科領域感染症の比較試験で有効性、安全性が認められてから、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する。全身薬が必要とされる疾患は麦粒腫、涙囊炎、細菌及び真菌性の角膜炎、眼窩感染、眼瞼膿瘍、全眼球炎である。結膜炎、眼瞼炎の治療は点眼剤等で十分である。細菌性角膜炎に関しては、1～2日、開発を目的とした抗菌薬を投与し、その効果が認められない時は直ちに他の薬物療法（点眼剤投与等を含む）を行うべきである。眼科領域感染症の治療では原則として同種薬剤の点眼剤、あるいは他の抗菌薬の点眼剤、軟膏の局所投与は行わないこととする。

15 耳鼻科領域感染症

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

められた例数以上の症例を含む一般臨床試験成績から適応を決定する。

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耳鼻科領域感染症または皮膚科領域感染症の比較試験で有効性、安全性が認められてから、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する。

副鼻腔炎についてはレントゲンによる効果判定がなされることが望ましい。

16 歯科、口腔外科領域感染症

菌冠周炎のように開放膿瘍のため原因菌の特定が困難な疾患もあるが、主軸となる比較試験で有効性、安全性が確認されれば口腔外科領域の感染症の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する。

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、歯科、口腔外科領域感染症の比較試験で有効性、安全性が認められてから、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する。

第7 臨床試験成績の評価

臨床試験の成績を評価するにあたっては、開発を目的とした抗菌薬の医薬品としての特性を明確にし、開発の意図に従って臨床試験がなされているか、その試験がGCPを遵守し、定められた治験実施計画書に従って試験がすすめられているかが重要なポイントになる。

臨床試験の成績は以下の点を含めて評価する。

1 臨床試験の実施

GCPを遵守し、本ガイドラインをはじめとする各種関連ガイドラインを十分かつ適切に考慮し臨床試験がなされていること。

2 有効性の評価

抗菌薬の効果は宿主の病態、原因菌の抗菌薬に対する感受性、併用薬など多くの要因によって左右されるためにその判断は難しいが、対照薬との比較試験成績が極めて重要であり、対照薬と同等またはそれ以上であることの検証が有効性の客観的根拠となる。同等性が検証されない場合には、開発を目的とする抗菌薬の特性からみた必要性の有無が評価を左右することになる。

臨床例が稀な疾患に関しては新しい抗菌薬のほとんどが適応を有していない現状を考慮して原因菌に対する抗菌力、薬物動態、少数の臨床例で評価をすることとする。

3 細菌学的効果の評価

抗菌薬の作用対象は原因菌にあることは言うまでもないが、原因菌の検出が困難な疾患も多く見られる。

細菌学的効果は除菌が最終目標であるが、菌交代の有無や交代して出現する細菌も重要な情報である。開発を目的とした抗菌薬の投与中の菌交代の有無や出現しやすい細菌についても検討し、その薬剤の細菌学的な特性を見いだすことも重要である。

検出頻度が少ない細菌に関しては抗菌力、薬物動態、少数の臨床例で評価をすることとする。

4 安全性の評価

安全性については一般臨床試験、比較試験における副作用や臨床検査値異常などが考慮される。

安全性については、単に発現だけではなく、副作用の種類や程度、臨床検査値異常の種類や程度及びそれらの転帰も評価の要件となる。

副作用発現に関する患者の病態、併用薬との関係、発現までの日数、アレルギーとの関係、動物実験による裏付けなどの解析が必要である。

第8 脱落・除外例の取り扱い

治験実施計画書の選択基準や除外基準は厳密に遵守する必要があるが、治験実施計画書に従って実施されていない症例は、そのことが判明した時点で他の適切な抗菌薬に切り替えなければならない。

また、質の高い試験を実施するため、試験の途中経過を十分に監視し、治験実施計画書が遵守されるよう配慮するとともに、違反症例については除外・脱落例として集計から除外してPC解析を行う。また、治療を試みた全症例を対象とした解析（いわゆるITT）を実施し、両解析から試験結果の妥当性を裏付ける（robustness）ことも必要である。

第9 臨床試験成績の統計学的処理

臨床試験成績の統計学的処理については、「臨床試験のための統計的原則」（検討中）及び「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」に沿って行い、質の高い、信頼性のある薬効評価のための資料を作成する必要がある。

抗菌薬臨床評価のガイドライン作成に関する検討班

班長 砂川 慶介	国立病院東京医療センター小児科医長
小野寺昭一	東京慈恵会医科大学泌尿器科助教授
千葉 寛	千葉大学薬学部薬物学教授
花谷 勇治	帝京大学医学部第一外科講師
山口 恵三	東邦大学医学部微生物学教授

(50音順)

別添 1

抗菌薬の臨床試験に際して心がけるべき事項

「抗菌薬臨床評価のガイドライン」に従い臨床試験を実施する上で心がける事項について以下に述べる。また、市販後調査は、「市販後調査のガイドライン」に従うこと。

1 開発の目的に沿った治験への配慮

開発を目的とした抗菌薬の投与方法の相違によって適応となる感染症は自ずから異なる。実際の臨床の現場での使用状況を臨床試験に反映させるためには以下に述べる事項を配慮した臨床試験法も今後必要となる。

(1) 注射剤においては菌交代症や副作用などを考慮に入れば、一定の定められた期間にわたって同一薬物を投与するのではなく、投与開始後何日目において、より緩徐な作用を有する経口抗菌薬の投与に切り替えられることが出来るかについての検討。

(2) 経口剤においては注射剤の投与で症状が軽快したことに引き続いて使用することによって有用性を発揮出来るかどうかの検討。

2 臨床試験での抗菌薬投与の原則

臨床試験で抗菌薬を投与する場合には3つの原則がある。

(1) 対象となる疾患は軽症から中等症の疾患であり、これら疾患において薬剤の効果を確認し、必要に応じてより重症な疾患における効果を確認する。

(2) 開発を目的とした抗菌薬の標的となる原因菌については、基礎的検討からあらかじめ対象となる菌種を明確にしておく必要がある。治験薬の投与は投与期間内であっても治癒と判定された際には投与を中止するか、他の適切な薬物の投与に切り替えるべきである。但し、治癒したと判定しても治験薬を中止することにより、再発あるいは再燃が考えられる場合は投与期間内の投与を続けることもあり得る。その際は、その理由を明らかにする必要がある。また、定められた投与期間を越えて投与しなくてはならないような治験薬については別に定める必要がある。

(3) 投与を中止する場合は、期待された効果が発揮された場合以外に、選択基準にはずれることが判明した場合や、期待された臨床効果が認められない場合等がある。そういった場合には、速やかに他の適切な市販の薬剤に切り替えるべきである。

3 臨床試験での抗菌薬の投与期間

抗菌薬の投与期間については論議の多いところである。臨床効果判定の原則は抗菌薬である限り感染症の治癒にあるが、強力で広域の抗菌薬の場合には、その薬剤を感染症が治癒するまで持続して投与することが必要かどうか、菌交代症の面、患者の苦痛の面、医療経済学的面から検討する必要がある。

投与期間の設定については最短～最長の記載がなされる場合が多いが、この場合にも定められた最短の期間以前に症状が改善された場合の扱い、定められた最長期間以上に投与が必要と考えられた症例の扱いについて予め規定しておく必要がある。また中止の基準も明確にする必要がある。

投与期間が短い症例が増加すると菌交代症やアレルギーなどの安全性の検討が可能な症例数が少なくなり、発生頻度の減少が予想される。基礎的検討、第Ⅲ相試験での安全性の検討が要求される。

4 プライマリー・エンドポイントについて

経口剤の場合に、いかなる時点で患者または医師が抗菌薬の服用の中止を決定したのか、注射剤の場合には患者のいかなる状態で投与の中止または経口剤への変更を決定したのかが重要なポイントであり、これがプライマリー・エンドポイントの一つとなりうる。

プライマリー・エンドポイントは臨床所見に加え、その時点の臨床検査、細菌検査の結果が重要になるが、それとともに再燃の有無、除菌や再排菌の有無についても検討する必要がある。これらを観察するために必要な期間についても予め検討しておく必要がある。

5 臨床症状や検査値の定日的観察

前述したプライマリー・エンドポイントを踏まえれば、開発を目的とした抗菌薬を投与開始後の臨床症状の変化や

臨床検査値の変化は、本来は投与を中止とした時点において投与期間と合わせて検討すべきものである。しかし投与中止時点の成績だけでは症例によってばらつきが生じることから、投与後定められた病日で経日的に測定することが推奨される。

定日的観測の項目については開発を目的とした抗菌薬の特性が最も顕著に検証出来る項目が含まれるべきであり、その項目の設定や時期の根拠については第Ⅱ相試験の中で見い出されるものと考えられる。

6 細菌学的検査の留意点

細菌学的検査は除菌、再排菌について検討すべきであるが、検出された細菌が直ちに原因菌と判定出来る疾患は限られている。呼吸器感染症の場合にも喀痰の検鏡所見や臨床検査値から推定は可能であっても断定には至らない場合もある。その理由として検体の採取方法、採取から培養までの時間、処理方法によって培養検査結果が左右されることがあげられる。今後検体の採取・処理などに関しては、統一されたレベルで実施されることが望まれるが、現段階では検出された細菌に対して治験責任（または分担）医師が以下の判断を下す必要がある。

- (1) 検出された細菌を原因菌と考える。
- (2) 検出された細菌を原因菌と想定する。
- (3) 検出された細菌は原因菌ではないと判断する。

7 薬物動態測定 of 留意点

薬効の評価法に関して必ずしも鋭敏な方法がない現在、薬剤の投与量の決定に薬物動態の測定は欠かすことが出来ない。一方、現状では薬物動態を含めた臨床試験の実施が困難となっていることも指摘されている。

動物のデータから判断するアニマルスケールアップ、小数点の血中濃度の測定を多くの患者で行い、動態値をポピュレーションキネティクスとしてとらえる方法が考えられるが、アニマルスケールアップは腎排泄型の薬剤について成人に関してのみ応用可能という制限があり、ポピュレーションキネティクスは一人一人の患者の負担は軽減するものの動態値の算出に必要な患者数は格段に多く必要となる。これらの手法については今後の課題とするところである。

GCP 不遵守との理由で貴重なデータが評価されなくなることの無いように、各症例に対して細心の注意を払って薬物動態の検査を実施することが望まれる。

別添 2

小児科領域の臨床試験

まえがき

小児科領域の抗菌薬の臨床評価は非常に困難となってきたが、一方では耐性菌の増加、早産児・低出生体重児、白血病、臓器移植例をはじめとする免疫機能低下症例での重症感染症の増加の理由で高齢者とともに成人領域以上に新しく開発された抗菌薬の使用が望まれている。

このような状況下でより適切な臨床評価を実施し、貴重な臨床成績をより多く確保するため以下に述べる配慮が必要である。

1 一般の原則

発育途上にある小児は成人と薬物動態、特に薬物代謝に差が見られること及び副作用の発現頻度において成人と異なること、また小児特有の疾患があり原因菌の頻度並びに意義に成人とは異なるものがある点から、基礎試験及び臨床試験は小児科領域と共通させるものを除いて成人領域とは別個に行われることが必要である。

(1) 小児用抗菌薬の開発

ア 注射剤

一般に成人用製剤と区別することはなく、薬剤は血管を通して直接体内へ投与されることから薬物動態については成人と小児との間に大きな差異は見られない。

注射剤は原則として成人と統一した適応疾患・菌種で申請する。

イ 経口剤

成人では錠剤・カプセル剤が中心となるのに対して小児では細粒剤が製剤の中心となること、及び薬剤によって吸収に差が見られるために成人での薬物動態の成績と異なることが予想される。このために適応疾患・菌種については小児と成人とで異なる場合が起こりうる。

薬物によっては小児と成人とで腸管からの吸収に差が見られることがある。このような薬剤については成人用製剤と分けて申請する。

小児用製剤と成人用製剤の生物学的同等性についてであるが、小児においても独自に薬物動態の検討が実施されており、臨床試験の有効性、安全性の評価がなされている。生物学的同等性の検証のために味などの小児での服用性にとって重要な要因が犠牲にされる恐れがあることから、敢えて成人用製剤と小児用製剤の生物学的同等性の検証は必須とするものではない。

(2) 患者の年齢による区分

小児科領域では年齢により以下のように区分する。

ア 低出生体重児: 十分な妊娠期間(37週)に満たないで出生した新生児または出生時体重が2,500g未満の新生児。

イ 新生児: 生後28日まで。

ウ 乳児: 生後29日以上24カ月未満まで。

エ 幼児: 24カ月以上6歳未満まで。

オ 学童: 6歳以上16歳未満まで。

ある抗菌薬が新生児、低出生体重児についても必要性があると判断された場合、低出生体重児及び新生児期の臨床試験は、原則として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に検討を開始するものとする。

(3) 小児の臨床試験開始時期

小児用医薬品は安全性の見地からは成人での使用が承認された後、市販後調査(第Ⅳ相試験)で安全性が確認された後に臨床試験を開始することが原則である。しかし抗菌薬については耐性菌の出現の問題から、この手順では開発時期が遅すぎると考えられる抗菌薬も多いため抗菌薬を以下の3群に分類し、それぞれ以下に示す開発時期に従って臨床試験を開始する。

ア 緊急の開発が望まれる抗菌薬(MRSA用薬、耐性肺炎球菌用薬など)

新耐性菌の出現並びに従来知られた耐性菌の増加があり、他に使用出来る抗菌薬が少ないなどの理由で小児科領域においても速やかな開発が望まれる抗菌薬。また、流行している原因菌に対して効果が期待出来る抗菌薬で何らかのメリットを有し、他に有効な抗菌薬に乏しい場合。

これらの抗菌薬については成人領域で有効性及び安全性が類推される時点で開始する（後期第Ⅱ相試験）。

イ 小児での安全性が類推出来る抗菌薬（β-ラクタム薬、マクロライド薬など）

従来の抗菌薬と類似の薬物で、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。

この群に属する抗菌薬については成人領域での有効性、安全性が確かめられた後に臨床試験を開始する（第Ⅲ相試験）。

なお、抗菌スペクトルが広く、強い抗菌力を有する抗菌薬については腸内細菌叢の変動についても検討し、菌交代や下痢に対する対策について検討する必要がある。特に成人領域での臨床試験で下痢の頻度が高いと考えられる薬剤については、その対策について検討を行う必要がある。

ウ 安全性の確認が優先する抗菌薬（ニューキノロン薬など）

従来の類似抗菌薬の成人領域での臨床試験成績、幼若動物毒性試験の成績から小児での安全性をさらに慎重に検討すべき抗菌薬。

なお、ニューキノロン薬などのように、現在小児での使用が制限されているものと同系統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に、再審査で安全性を確認してからまたは、申請者が安全性に対する責任が持てる段階となった時に小児の臨床試験を開始する。

2 非臨床試験

成人領域での非臨床試験に加えて小児用抗菌薬では以下の試験が必要である。

(1) 試験管内抗菌力など

ア 百日咳菌、B群レンサ球菌など小児科領域で検出頻度の高い細菌に対する抗菌力。

イ 新生児に投与する可能性のある抗菌薬では、ヒト血清アルブミンを用いた蛋白結合性並びにビリルビンとの競合性試験。

(2) 動物実験

ア 成熟動物を用いた試験

周産期/授乳期試験を含む生殖毒性試験と遺伝毒性試験、投与期間の長さやがん原性の懸念の有無に応じてがん原性試験。

イ 幼若動物を用いた安全性の検討

(ア) 毒性試験

(イ) 薬物動態の確認

(ウ) 抗菌薬の構造上エステルなど側鎖代謝物の小児への影響が考えられる場合には、問題点の検討

ウ 幼若動物と成熟動物との薬物動態の比較

上記の資料に基づき、小児感染症・化学療法専門家によって抗菌薬の必要性、小児での有効性、安全性に関する検討を行った後に臨床試験の開始を決定する。

臨床試験では有効性、安全性の検討に加え小児でも薬物動態、特に代謝の検討を最低数実施する必要がある。この場合検体の採取は、必要最小限にとどめるように配慮する必要がある。

3 臨床試験

(1) 臨床試験に入るまでの手順並びに留意点

ア 臨床試験開始の是非の決定

小児への臨床試験の実施にあたっては、治験依頼者は複数の専門医師と開発を目的とした抗菌薬の有効性、安全性、小児科領域での必要性及び治験実施計画について非臨床試験成績、並びに成人領域の臨床試験成績をそろえた上で討議しその抗菌薬の臨床試験開始の是非を決定する。

イ 治験実施計画書の作成

小児における有効性、安全性及び適正投与量の検討を目的とするが、以下の項目に留意して治験実施計画書を作成する。

(ア) 臨床試験を実施するにあたってはGCPを遵守する。

(イ) 対象とする患者は原則として入院、外来の区別を明確に示す。

(ウ) 臨床試験は小児感染症化学療法の専門医師が実施する。

(エ) 臨床試験実施施設は臨床診断検査が実施出来、かつ副作用に対応出来る設備が整っている施設。

臨床試験の実施が決定した後、参加予定の施設全体に対して趣旨説明を行い、十分な理解と賛同を得る。

(2) 臨床試験

原則として代理人（両親）から文書で同意の得られた小児を対象に、治験実施計画書に従って臨床試験を開始する。

この時期に用量設定、投与方法、投与期間の検討を実施し、開発を目的とした抗菌薬の特性（有効性、安全性、服用性など）を明らかにする。小児の臨床試験は年齢区分の学童から開始し、有効性、安全性を確認し順次年齢層を下げて検討するように配慮する。

小児科領域の臨床試験は倫理的な面から比較試験の実施は不要であるが、他の抗菌薬との比較が可能となるように一定の基準を設けて臨床試験を実施する必要がある。この場合の基準については、引用文献または詳細を治験実施計画書に明記する必要がある。

(3) 吸収・排泄・薬物移行に関する試験

治療のために抗菌薬を投与する必要がある症例で実施するが、吸排試験の実施についても同意が得られた小児を対象に、別に予め定められた方法で実施する。可能であれば食事やミルクの影響も検討し、また蓄積性の検討も実施することが望ましい。

なお、検体の採取は最小限となるように努めるべきである。

(4) 説明と同意

GCP に準拠とする。

4 投与量の決定

成人での成績を参考に、抗菌力、小児での薬物動態、従来を経験を加味してデータを総合して臨床試験を行い、得られた試験成績の裏付けにより臨床用量を決定する。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る。

以上、小児科領域の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た。

別添 3

外科感染症

対象疾患

抗菌薬の投与経路に伴う対象疾患の選択上の配慮

注射用抗菌薬: 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する。また手術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するが、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ある。

経口抗菌薬 : 胆嚢炎、胆管炎では経口抗菌薬の適応となるものがある。また虫垂炎も、最近では経口抗菌薬を用いた保存的治療の適応となりうる。ただし、その評価法としては、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する。

以上、外科領域の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た。

別添 4

呼吸器感染症

1 総論

(1) 抗菌薬開発の現状

呼吸器に器質的疾患を有する患者はますます増加の一途を辿ると共に高齢化し、それに伴う呼吸器感染症もまた多様化しつつある。従って、開発される抗菌薬も単に試験管内抗菌力が優れているというだけではなく、従来の抗菌薬では効力の及ばなかった微生物に対しても効力を有する、より幅広い抗菌スペクトルかつ優れた抗菌力を有する抗菌薬の開発が望まれるようになってきているのが特徴である。

(2) 幅広い抗菌スペクトルを有する抗菌薬の適応の範囲

優れた抗菌力かつ幅広い抗菌スペクトルを有する抗菌薬が、市中呼吸器感染症に対しても有用性が高いかという点、必ずしも定説は得られていない。なぜならば、器質的疾患を有する呼吸器感染症と市中呼吸器感染症では原因菌に明らかな相違が見られるからである。また、優れた抗菌力かつ幅広い抗菌スペクトルを有する抗菌薬の広汎な使用や長期投与によって、かえって顕著な菌交代現象に基づく障害や MRSA などの耐性菌の流行などが見られる場合もあるからである。

(3) 抗菌薬開発の目的

開発しようとしている抗菌薬が、以下のア～エのどの呼吸器感染症に最も有用であるかといった開発目的を明瞭にしておく必要がある。

ア 基礎疾患及び器質的変化のない呼吸器感染症

イ 呼吸器に器質的疾患を有する呼吸器感染症

ウ 免疫不全状態にあって発症する呼吸器感染症

エ ア、イ及び、またはウを含む呼吸器感染症

(4) 開発の目的に沿った臨床試験への配慮

抗菌薬の開発においては、上記ア、イ及びウに属する疾患によって、抗菌薬の投与期間や疾患の予後について自ずから異なるものがあるので、臨床試験の評価方法には配慮が必要である。

2 対象疾患

(1) 抗菌薬の投与経路に伴う対象疾患選択上の配慮

注射剤: 薬剤の特性から経口投与が不可能な場合、または経口投与では期待される治療効果が得られにくい場合が対象となる。後者においては経口投与の対象疾患よりは重篤であるか、重篤になりやすい疾患を多く含む。

経口剤: 経口投与によって治療可能な軽症から中等症の疾患が対象となる。もちろん、注射剤と経口剤との間に対象となる疾患が重複する場合がある。例えば、一般的には経口投与が可能な扁桃炎や中耳炎においても重篤な場合には注射剤が必要であるし、市中肺炎や器質的疾患を有する呼吸器感染症にあっては軽症である際は経口投与で十分に効果を期待できる場合もある。

(2) 抗菌薬の開発目的に伴う対象疾患選択上の配慮

ア 基礎疾患及び器質的変化のない呼吸器感染症を目的とした際の対象疾患

一般には、急性呼吸器感染症を中心とした臨床試験を行うべきであろう。ただし、これらの疾患の中にはウイルス原発性のもも多くあり、いくつかの選択基準を予め定めておく必要がある。

この群の呼吸器感染症に対する適応を得るためには、これらの症例の中に市中呼吸器感染症で多く見られる主要原因菌（肺炎球菌、インフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌、化膿性連鎖球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリスなど）に起因する感染症例が十分に評価できるだけ含まれていなければならない。

イ 呼吸器に器質的疾患を有する呼吸器感染症を目的とした際の対象疾患

慢性呼吸器疾患に併発する細菌感染症例（肺炎を含む）が対象となる。慢性呼吸器疾患の二次感染における抗菌薬の治療効果においては、今までに得られた臨床試験成績の中で微妙な差がみられている。比較試験は慢性気管支炎を中心に行うことが望ましいが、臨床試験終了後、疾患別に層別して検討することを予め規定しておくことが必要である。しかし、そのような際でもびまん性汎細気管支炎は一般臨床試験で行った方がよい。

ウ 免疫不全状態にあって発症する呼吸器感染症を目的とした際の対象疾患

開発を目的とした抗菌薬の中には、今後 life saving な薬剤として、その優劣を副作用の発現頻度と共に論じなけ

ればならないということも起こり得る。その際にはそのような重症例での比較試験もあり得るが、予後を左右する因子が多く含まれる重症例についての検討は、詳細な臨床観察を加えた一般臨床試験で行うことが望ましい。

3 対象症例の選択基準

(1) 感染症における症例選択の特殊性

臨床試験の対象に合致した症例であるか否かについて、開発を目的とした抗菌薬を投与する以前に見極めることは極めて難しい。一般には患者の状態によって経験的に判断するしかない。また、感染症の本質からいっても臨床試験に合致する症例を検査の結果が判明してから判断するのでは、既に病態が異なっている場合もあり問題も多い。

(2) 選択基準の設定とその扱いについて

臨床試験を行うにあたっては、あらかじめ対象症例についての選択基準を定めておき、検査の結果から開発を目的とした抗菌薬を投与した症例が選択基準に合致しないと判断された際には、その時点で市販の他の適切な薬剤に切り替えるべきである。

また、選択基準からはずれている際には、たとえ開発を目的とした抗菌薬によって症状が改善されていたとしても、開発を目的とした抗菌薬を継続投与することは許容されない。それらの症例については、他の薬剤に切り替えてからの経過を可能な限り追跡し、異常があれば報告する。

(3) 治験責任医師の判断

治験責任医師が診察の段階で確かめられる所見として、種々の臨床症状や理学的所見がある。さらに一部の検査成績は短時間に得られるものもある。これらを総合して対象症例の選択を行っているのが現状である。今後それらの選択基準を検討し、ガイドライン化する必要がある。

以上、呼吸器関連の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た。

参 考

術後感染症に対する周術期感染発症防止抗菌薬

適応となる抗菌薬は汚染菌の多くが感受性を示し、目的とする手術部位への移行が良好であり、術後という病態下でも副作用が少ないという特性をもっていることが条件となる。その臨床試験を行うにあたって、我が国ではこの領域での適応をもつ抗菌薬はないので、今後、以下に示す点を留意して標準的な抗菌薬を検討する必要がある。その後はその標準的薬剤（または標準的薬剤との比較試験により有効性、安全性が検証された薬剤）との比較により、抗菌薬の有用性が決定されることになる。

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

第1に、周術期感染の定義、診断である。

術後感染に対する予防的抗菌薬は、従来、手術創の皮膚と軟部組織に起こる創感染の予防のためのものと考えられてきた。以前は、細菌数により分類された手術（表-4）と創の感染率に明らかな相関があった。清潔に保たれ乾燥した創では、細菌 10^5 CFU/ml での創感染は 50% である。抗菌薬を有効に使用した場合は、上記と同量の細菌数での感染率は 10% まで減少する。感染を引き起こす細菌数より絶えず少なくしておけば、感染は起こらない。

しかし創感染がかなりのレベルまで減少した現在、準汚染 clean-contaminated, 汚染 contaminated, 不潔・感染 dirty/infected 手術では、患者の病態と手術臓器によって異なり、外因性細菌よりも内因性細菌が重要となってきた。

従って切開部だけでなく、患者のあらゆる部位で起こる感染の発症（表-5）を阻止するという観点で考えることが

表-4 周術期感染発症阻止抗菌薬の適応疾患

- | | |
|-----|---|
| 1 | 清潔手術 (Clean case) |
| (1) | 心臓弁, 人工血管, 整形外科の金属類, 眼科の眼内レンズなど人工物が使用された患者 |
| (2) | 宿主因子によるハイリスク患者 |
| ア | 3つ以上の随伴合併症をもつ患者 |
| イ | 2時間以上かかる手術 |
| 2 | 準汚染手術 (Clean-Contaminated case) |
| (1) | 腹部手術 |
| ア | 胆道系手術 ハイリスク患者のみ
黄疸, 胆管閉塞, 総胆管結石, 再手術での胆管操作, 総胆管を開放する手術, 70歳以上の患者 |
| イ | 肝臓の手術, 脾臓の手術 |
| ウ | 胃十二指腸手術
出血, 瘻, 潰瘍や閉塞がある患者 |
| (2) | 頭部, 頸部, 食道の手術
口腔内や咽頭, 食道を含む |
| (3) | 産婦人科手術 |
| ア | 帝王切開 |
| イ | 流産 |
| ウ | 膣式及び腹式手術 |
| (4) | 泌尿器科手術
尿培養陽性の場合 |
| 3 | 汚染手術 (Contaminated case) |
| (1) | 結腸直腸手術 |
| ア | 腸閉塞のあるもの |
| イ | 腸閉塞のないもの |
| (2) | 虫垂切除術 |
| (3) | 確定診断のない開腹手術
胃十二指腸穿孔, 肝破裂, 脾破裂 |
| (4) | 外傷 (24時間以内)
非穿孔性の鈍器傷害に対する開腹術
穿孔性腹部傷害 |
| (5) | 骨折の整復手術 |
| (6) | 開放性骨折 |
| (7) | 広範な軟部組織傷害 |

表-5 術後感染症の定義

1 創感染

手術創に術後に肉眼的に膿または膿性滲出液の排出・存在を認めたもの。ドレーン挿入創も含める。ただし腸瘻創は除外する。これらは手術創の明らかな感染に、発熱、白血球数増多、CRP 上昇などの全身炎症反応を伴うものとする。

2 術後腹腔内感染症

発熱、腹膜刺激症状など腹腔内感染の臨床症状を伴うか、腹部の理学的所見、血液検査（白血球数、CRP、赤沈）、ドレナージされている場合にはドレーンよりの膿性排液、胸部X線検査（造影も含む）、超音波検査、CT、MRI、シンチグラムなどの画像診断により、腹腔内に感染巣が存在すると考えられるもの。ただし、縫合不全や膿液瘻に併発したものはこれを明記する。

3 術後肺炎

発熱、呼吸数の増加などの全身症状とともに、理学的所見（特に聴診上呼吸音の減弱、ラ音など）、胸部X線所見、動脈血ガス分析、喀痰の所見（染色にて好中球や細菌の増加、培養にて有意な原因菌の検出）などから呼吸器感染症が存在すると考えられるもの。すなわち麻酔などによる気管の機械的損傷、気道の閉塞、無気肺、誤嚥、肺水腫などを原因とし、それに続発した気管支、肺の細菌・真菌による感染症とする。術前よりあった呼吸器感染症の増悪も含める。ただし、肺炎と細菌感染を伴わない ARDS との区別は実際に難しいが、ここでは喀痰の培養により起炎菌の同定された症例のみを抗菌薬の効果判定の対象とする。

4 尿路感染症

検尿において白血球の増加（1視野に5個以上）、尿の定量培養においても菌量 10^4 CFU/ml 以上の感染尿所見を示したものの。ただし、カテーテル留置例では感染がなくてもこれらの検査結果がでることもあり、排尿痛、頻尿などの症状、白血球数増多、CRP の上昇などの尿路感染症の臨床症状のあるものとする。

5 術後胆道感染症

(1) 術後急性胆嚢炎

腹部所見、超音波検査所見（胆嚢腫大、壁肥厚、胆嚢内の debris の存在など胆嚢炎を示唆する所見）、CT などにより胆嚢炎が存在すると考えられるものとする。

(2) 術後胆管炎

腹部所見、肝機能検査、胆汁の所見（細菌の検出、症状）、CT、超音波などの画像診断において胆管炎が存在すると考えられるものとする。ただし T-tube や PTCO などよりの胆汁に単に菌が証明されただけでは胆道感染症とはしない。

(3) 術後肝膿瘍もここに含める。

6 敗血症

(1) 重篤な全身の感染症状を伴い、血中より菌の証明される感染症とする。

(2) カテーテル敗血症は別に取り扱う。

(3) エンドトキシン血症または、IL-1、IL-6、TNF などの高サイトカイン血症があればそれを敗血症とする意見もあるが、現在はこの定義を広げないこととする。

非常に大切である。この概念は、外科手術に関係する感染のコントロールの世界的目標となっている。現在、欧米では定義を修正し、surgical site infection という用語を用いている。これは以下の3つのカテゴリーに分類される。

1 皮膚や皮下組織を含む表皮切開部の感染

2 深部軟部組織を含む深部切開部の感染

3 手術時に開かれ操作される切開部以外の臓器・空間の感染（腹腔内など）

この新しくより広い概念では、細菌に関係なくとも周術期感染に関係するすべての因子を考慮に入れなければならない。

しかし現状では細菌汚染が術中に起こり得る手術や、手術臓器に的を絞って臨床試験を行い、手術創からの細菌の検出あるいは膿性滲出液の確認を診断根拠として術後感染症の有無を判定することが必要である。

第2に、対象となる治験症例は背景因子を統一してその層別を適正にしておくことで、さらに感染発症頻度から考えて細菌汚染が中等度である準汚染手術を対象とすべきである。その際も検討症例における術後創部からの細菌検索と、実際の感染症の有無については十分に検討される必要がある。

第3に、予防的抗菌薬を受けるべき患者の選択は、手術に関連した細菌感染の可能性以外に宿主の条件を配慮する。

従来、ほとんどすべての外科医が「清潔手術 clean case では予防的抗菌薬は必要でなく、投与は好ましくない」といつてきたが、人工物を使用するような創部のリスクや、高齢者や重症者及び immuno-compromised host など周術期感染症が増加するリスクの高い患者に対する予防的抗菌薬の必要性は証明されている。例えば、通常は抗菌薬を必要としないヘルニア整復術と乳房手術などの清潔手術においても、リスク評価を行い、手術時間が2時間以上であるか、3疾患以上の合併症を有している患者を選択する。

周術期感染の高い危険性があるのは、clean-contaminated または contaminated の腹部手術や2時間以上の手術を受けた患者であり、我が国では合併疾患をもつ高齢者である。

それらの変化は事前に評価して、予防的抗菌薬を使用しなければならない。しかしハイリスクの定義に対するクライテリアは今後も改良され続けるであろう。

第4に、抗菌薬の投与方法として、投与量、ルート、時期である。

術前の1回投与量をその抗菌薬の最大投与量と同じにする。

投与ルートは、皮膚切開直前に経静脈的とする。

感染率に大きく影響するのは手術時間であることは明らかである。従って、手術時間が3時間以上あるいはその抗菌薬の半減期の2倍以上になった場合には、2回目の投与が必要である。また、大量の出血があった時（例えば、血液損失量が循環血液量と同じまたはそれ以上である時）も2回目の投与が必要である。

投与期間は、手術所見により抗菌薬が予防的（1日だけ必要）か、手術中の腹腔内感染管理のための治療的投与（2回以上必要）かで決まる。

予防と治療を分別することは重要であり、術後3～5日、予防的抗菌薬と同一の抗菌薬を投与するのは適切ではない。

第5に、抗菌薬による術前腸管処置による予防、大腸の待機手術における抗菌薬による術前腸管処置による予防については、どの抗菌薬が最も良いのか、どのように投与されたら良いのかは、経口投与は腸管を開く前に管腔内の細菌を減少させる重要性を主張するのに対し、静脈投与は抗菌薬の適切な組織内レベルの重要性を主張するなど論争されてきた。前日からの抗菌薬投与は見直されるべきである。