

## 第4回臨床試験指導者制度講習会講演抄録

臨床試験指導者制度委員会 委員長 砂川慶介

日本化学療法学会ではGCPの精神を遵守し、より質の高い抗菌薬の臨床試験を実施する「臨床試験指導者」の育成を目的として1998年より「日本化学療法学会臨床試験指導者制度」を発足させ、264名の指導者が誕生した。

この制度では更新の条件として講習会の参加が義務づけられており、教育委員会によって企画、開催されることになっている。

この度第46回日本化学療法学会西日本支部総会（会長：大泉耕太郎）のご好意で第4回の講習会が開催され、その講演記録集が作成された。

臨床試験の実施にあたって必要な事項ばかりであり、会員の方々の臨床試験のお役に立てれば幸いである。

この記録集作成に多大のご協力を賜りました司会ならびに演者の先生、企画・運営にあたられた教育委員会の先生方に厚く御礼申し上げます。次第であります。

### はじめに

松本哲朗

産業医科大学泌尿器科

第4回日本化学療法学会臨床試験指導者制度講習会は、平成10年12月4日アクロス福岡国際会議場で行われた。今回は、臨床試験の実際における留意点について、3名の演者にご講演いただいた。すなわち、プロトコルの遵守のポイントについて、神戸大学泌尿器科の荒川創一先生に、尿路感染症を例に細菌学的検査のポイントを福岡大学微生物学の永山在明先生に、また、症例報告書の書き方について川崎医科大学二木芳人先生にお願いし、ご講演をいただいた。

臨床試験は科学であり、科学的な解析に耐えうる立派なデータを得る必要がある。また、その際、被検者の人権を十分考慮し、不利益にならぬよう、プロトコルの作成段階から、そのことを念頭において作成されるべきである。また、決められたプロトコルは厳密に従い、うっかりミスによるプロトコルの不遵守は許されない時代となっている。各種検査においてはその質の向上を常に計り、記録の保持に努めなければならない。また、症例記録の記載はできるだけ、オンタイムとし、記憶の新しい時期に行うべきである。

このような、臨床試験の遂行における注意事項を認識し、臨床試験に関与する試験依頼者、試験責任医師、試験担当医師、その他試験協力者は十分に協力し、質の高い臨床試験を行わなければならない。

各演者のご講演は極めて周到な準備をされ、詳細にわたるご講演であり、大きな指針となると思われる。講習会を通して、臨床試験に携わるすべての関係者に参考にしていただければ幸いである。

### プロトコルの遵守とは

—そのポイント—

荒川創一

神戸大学医学部泌尿器科

#### はじめに

臨床試験の遂行に当たって、プロトコル（治験実施計画書）を遵守することは、基本的にもっとも重要な大前提である。新GCPのもとで、より厳格に治験の質を問われる状況下、それをクリアして無駄のない臨床試験を行っていくために留意すべき点を指摘してみたい。

1. 従来の治験で認められたプロトコル不遵守例の分析から

いうまでもなく、治験はプロトコルの規準に従って症例選択するわけであるが、従来の実際行われた治験を分析してみると、不遵守例をいくつかの類型に分けることができる。まず、(1)症例登録時に注意すれば避けられる事項として、GCP違反、治験期間に逸脱した時期の治験薬投与、口頭同意、対象外疾患、年齢違反、ダブルエントリー、患者病歴に関する選択基準違反、併用禁止薬の投与等があげられる。これらは、登録時に担当医師がプロトコルをよく理解して、患者背景などを的確に把握、対応すれば容易に避けられる事柄である。これらに抵触する症例は、完全除外（有効性、安全性ともに不採用）となってしまう。(2)治験薬投与開始後にしか判明しえない事項としては、尿路感染症の場合、対象外菌種や菌数不足などがあり、現状ではこの種の不遵守例の低減は容易ではない。これら症例は、一般に安全性のみ採用することができる。(3)治験開始前に適切にオーダーしておけば避けられる事項としては、検査項目不

足、検査日のずれといったものがある。次に、(4)治験にエントリーされた患者さん側に要因があるものとしては、外来症例における経口薬の治験で服薬不遵守、再来院しない、同意の撤回等が考えられる。さらに、(5)評価上の問題点として、治験責任医師あるいは分担医師の評価の判断根拠が、プロトコルの基準に沿っていない(有効性、安全性の両者でありうる)、有害事象(特に臨床検査値異常変動)の追跡調査ができていないといった事項があげられる。

## 2. プロトコル不遵守の発生原因

治験に携わる医師が、一般に高い意識をもって望んでいても、実際にプロトコル違反が相当数認められる背景には、第一に医療現場の繁忙という現実がある。また、従来のプロトコルは往々にして規定内容があいまいな点が多かったため、担当医のプロトコル規定内容に対する解釈がばらばらになりやすく、結果的に基準を逸脱した症例のエントリーを招きやすい傾向があった。感染症治療としての抗菌薬の臨床評価においては、病巣からの細菌分離に関して、菌種・菌数はエントリー時には推定することしかできず、いわゆる「見込み投与」となってしまうことから、結果的にプロトコル不遵守となってしまうジレンマは容易には回避できない問題であり、今後も良い方策を模索していくべきと考えられる。わが国では、患者さんが治験に参画しても実質的にはほとんど利益を受けないということも、臨床試験を円滑に行いにくい原因(服薬遵守など患者さんの自発的協力なくして遂行できない点がともすればおざなりになる遠因)の一端というべきである。

## 3. プロトコル遵守のポイント

上述した種々の問題点を極力解決して、プロトコルに沿った正しい治験を行っていくために、考えうる提案を列挙してみたい。

### i) 治験依頼者側における対応

プロトコル作成に際して、数値で示すことのできる基準は、あらかじめ明記し、判断しやすくしておく。「原則として」など、曖昧な表現はなるべく避け、必須事項、努力目標、許容事項を分かりやすく区別して記載する。治験実施の前提となるGCPの中の重要項目をプロトコルに明記しておく。一般的に決まっている症例の取り扱いを適宜プロトコルに記載しておく(たとえば、服薬を完遂できなかった場合、総服薬量が80%以上であれば、有効性は採用できるなど)。臨床検査の施行に関しては、各医療機関の様式に合わせて事前に専用の検査伝票を準備し、配付、利用してもらうことにより、検査項目欠落による脱落を防ぐ。併用禁止薬あるいは併用制限薬について、各医療機関において採用されている品目に合わせ一覧表を作成し、担当医に提供する。ダブルエントリーを防ぐために、過去に当該薬の治験に参加した患者さんのリストを医療機関ごとに作成し、提供する。

ハンディタイプのプロトコル要約を作成し、担当医師に携帯してもらい、症例登録時のチェックに利用してもらおう。それと同時に、エントリー条件のチェックリストを提供し、登録時にプロトコル不遵守がないことを確認後、同リストをFAXにて依頼会社あてに送る。治験期間中に、随時治験調整委員会などを招集し、その時点での症例検討を行う。すなわち、終了症例のケースカードを回収し、内容を吟味することにより、プロトコル不遵守症例の傾向を把握し、その後に同様に不遵守例を増やさない対応策を検討する。参加してくれる患者さんの意識向上を目的に、治験協力費交付など制度面での改善をはかる。医療機関に対し、GCP関連情報の提供などを随時行う。必要に応じ、日本化学療法学会臨床試験委員会への相談などにより、その時点での標準的なプロトコルがどのような内容になっているかを知り、それとの整合性を保つことにより、やりやすい治験の形態を模索する。

### ii) 治験責任医師 分担医師における対応

当然、プロトコルの内容をよく理解することが基本であり、当該医療機関の実情に応じたマイナーチェンジも必要であれば、躊躇せず行うべきである。看護婦を含めた治験実施体制の確立の重要性はいうまでもないが、特にスタディコーディネーターの養成、活用が目下の急務である。担当医師は、症例登録時に、診療録に記載されている情報のみをあてにせず、患者さんから綿密に病歴を聴取し、重篤な基礎疾患を見逃さない、外来初診時の年齢と現年齢との食い違いを確認する、他科や他院での併用禁止薬投与の有無チェックといったことなどを注意深く行わなければならない。個々の症例ごとに、投薬と検査が終了した時点でケースカードを作成することにより、有害事象(特に臨床検査値異常変動)に対して迅速かつ適切な追跡調査が可能となる。患者さんには登録時に十分な説明を怠らないことが、その意識を高めることになり、服薬不遵守などを防ぐことにつながる。

### iii) 治験実施医療機関スタッフの協力

薬剤部においては、他科からの併用禁止薬処方へのチェックや、患者さんへの徹底した服薬指導をお願いしたい。

臨床検査および細菌検査部門には、治験専用の検査伝票やソフトの準備、塗抹検査などによる対象外菌種(真菌など)のスクリーニングに協力してもらえれば、プロトコル違反減少に有用と考えられる。

### むすび

治験の内容を規定するプロトコルは、多くの事例を想定して、できる限り具体的に記載されるべきであるが、どうしても数値で記載しがたい部分が残るのはやむを得ないところである。熟練した責任医師が、分担医師や治験協力者とよく関係をとって、個々の判断を的確に下して処理していくことが求められる。繁忙な医療業務

の中で、円滑に治験を実施していくためには、スタディコーディネーターの役割は重要であり、新GCPのもとでは、今後なくてはならない職種となろう。患者さんへの治験協力費や医療機関内の協力部門へのメリットも、考えていくべき時期にきていると思われる。それらが整備されてこそ、プロトコール遵守がより高められるものと考えている。

## 細菌検査を正しく行うためには

—UTIをその例として—

永山在明

福岡大学医学部微生物学教室

1960年代後半には、ヒトに感染を起こす病原体はほとんど発見され、次々と開発される抗菌薬と医学の進歩により、感染症の克服は近いと思われていた。しかし、これは人間の過信とたんなる幻想にすぎなかったことがやがて判明した。すなわち、メチシリン耐性黄色ぶどう球菌(MRSA)、バンコマイシン耐性黄色ぶどう球菌(VRSA)、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)、腸管出血性大腸菌(EHEC, O157)、結核菌などによる集団感染や院内感染がつきつぎとおこり、新興感染症・再興感染症によって感染症が再認識され、ヒトと病原体との戦いはまだまだ続きそうなこの頃である。感染症の治療には適正な抗菌薬を投与するが、あらたに抵抗性を獲得した耐性菌に対し、あるいはより安全な薬剤を求めて新薬の開発は必要である。

新しい抗菌薬の薬効評価を行う臨床試験では、臨床症状の観察とともに起炎菌の帰趨がきわめて重要な評価項目となる。したがって、治験に供された薬剤を正しく評価するためには細菌検査が正しく行われることが重要である。ここでは、尿路感染症を例に述べたい。

### I. 臨床試験における細菌検査の重要性

#### 1. 起炎菌の消長が抗菌薬の薬効の判断資料となる

抗菌薬とはその名のとおり細菌感染症を対象とする薬剤であり、どのような細菌に有効であるのかをまずみきわめ、その薬剤の適応菌種と適応疾患を決めなければならない。したがって、感染部位から細菌を検出し、起炎菌を確認してその消長(存続, 消失, 菌交代)から細菌学的評価が可能となる。

2. 試験管内(*in vitro*)抗菌力と生体内(*in vivo*)効果との関連を議論する

抗菌薬の種々の菌種に対する抗菌力は、試験管内で最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、そのMIC値で表現している。しかし、生体での治験効果は、MIC値と薬剤の血液中や各組織・臓器への移行性、濃度、半減期、排泄の仕組みなどの総和の結果であり、*in vitro*と*in vivo*の効果を比較検討してはじめて薬剤の特性や適応

菌種、適応疾患を決めることができる。

### 3. 起炎菌の決定

一部の限られた感染症では、その臨床症状や既往歴、検査所見から診断を確定することができる。淋菌性尿道炎が1つの例である。しかし、一般的には細菌学的検査を行って起炎菌を同定しなければならない。最近、自動細菌測定機器や簡易同定キット、あるいは遺伝子診断法の普及によって感度も同定精度も向上してきている。自動化が進むと、菌種名がコンピューターによって印字され、それに絶対的な価値を与えるという錯誤が生じやすい。このような自動化が進めば進むほど、検出された菌のどれが起炎菌であるかが適格に判断できるように、病巣から検体を適切に採取しなければならないとともに、細菌の同定手順を理解しておく必要がある。

通常、臨床の場と細菌検査室は離れて存在し、そのために、検体の採取と細菌学的診断の場には時間的、空間的距離がある。検体の採取後現場で直ちに分離・同定作業が行えれば理想的であるが、それが不可能であればなるべくこの差を近づける努力と工夫が必要である。

### II. 尿路感染症の細菌検査

尿路感染症(UTI)としては上部尿路(腎, 尿管)および下部尿路(膀胱, 尿道)の単純性および複雑性感染症など多くの疾患があるが、最近の臨床試験は複雑性尿路感染症(腎盂腎炎, 膀胱炎)を対象としていることが多い。その判定基準は「UTI薬効評価基準, 第4版暫定案」[日本化学療法学会雑誌, 45(4), 203-247, 1997]による。そのほか特殊な治験として尿道炎(淋菌性尿道炎, 非淋菌性尿道炎, クラミジア性尿道炎)や前立腺炎, 精巣上体炎も行われているが、以下、複雑性尿路感染症の細菌検査の要点を述べる。

#### 1. 検体の採取

正常では常在菌がほとんど存在せず無菌的な検体(血液, 膀胱穿刺尿など)と常在菌が多く汚染されやすい検体(喀痰, 便, 尿など)がある。

複雑性尿路感染症の検体となるカテーテル尿または中間尿は後者に属し、細菌が検出された時、常在菌との区別が重要となる。常在菌との鑑別の上では、つぎの沈渣塗抹検査が大いに参考となる。菌によっては尿は培養基として働くのですみやかに定量培養, 同定を行うことを原則としたい。

#### 2. 沈渣, 塗抹標本

細菌感染症の診断は細菌の分離培養法がもっとも確度が高いが、培養に日時がかかり、結果が得られるまで3日ほどを要する、一方、尿沈渣の塗抹鏡検は簡単な遠心機があれば即時に判断できる利点がある。

—原尿の観察—1,000 rpm 5分遠心し、沈渣を生標本で観察し白血球数から膿尿の有無, 程度を記載し炎症の存在が確認できる。ついでグラム染色を行い、球菌, 桿のいずれが多数をしめているのか, そのグラム染色性(陽

性か陰性か)によって、分離培養法で検出される菌種のなかから起炎菌を推定することが可能となり、尿沈渣の塗抹鏡検はきわめて重要である。

### 3. ウリカルト E

最近の複雑性尿路感染症を対象にした臨床試験では、細菌集中検査測定機関をもうけて細菌の同定、MICの測定を統括していることが多い。検体採取の臨床の場から集中検査機関までの輸送培地としてウリカルト E がひろく用いられている。この培地は、UTIの起炎菌として検出頻度の高いほとんどの細菌が生育しやすい CLED 培地、グラム陰性桿菌(腸内細菌科)の選択に優れているマッコンキー培地、腸球菌属のためのエンテロコッカス培地の3種類が培地の表裏に3分割されており、いずれの培地にどれぐらいの菌数が存在するかの概略が把握できる簡便法である。雑菌の混入を防ぐために無菌コップに採取した尿にスライドを浸し(dip slide)、余分の尿を無菌濾紙で吸いとる。37°C、12~18時間培養後各培地の菌数を測定する。このとき、スライドを容器から引き出して観察することが肝要で、容器の外からでは湯気などで容器内部が曇って菌数の算定を誤ることが多い。

菌数を判定後、ウリカルトラベルに薬剤番号、組番、姓名(イニシャル)、採取年月日、薬剤投与の前後などの必要事項を記入し集中機関へ送付するが、後日の照合のため Case card とウリカルトラベルの記載の統一に留意すべきである。

### 4. 細菌の分離・同定

最近では細菌の同定に抗原検出や遺伝子診断が応用されるようになってきた。泌尿器科領域でもクラミジア感染症では主流となっている。しかし、複雑性尿路感染症からの細菌は種類も多く、起炎菌に対する薬剤の抗菌力を測定する上でも、菌株を分離できる培養法が確実であり必須となる。各施設において尿の希釈系列で定量培養を行い菌数を測定し、異なるコロニーごとに分離培養・同定を行う。菌種にもよるが尿路感染症では $10^4$ ~ $10^6$ CFU/ml以上が感染の原因菌と考えられ、 $10^3$ CFU/ml以下の菌数は常在菌か混入菌と考えられて起炎菌から除外できる。自動細菌測定機器や簡易同定キットが進歩し、経験とか名人芸といわれるような細菌検査の技能を発揮する局面が少なくなり、むしろ検査室間の格差が少なくなってきた。菌種名は可能なかぎり種(species)まで同定する(例 *S. aureus*)。ただし、薬剤が市販されるときに適応菌種は属(genus)でまとめられることが多い(例 ブドウ球菌属)。細菌それ自体は同一であるにもかかわらず、細菌の性状を新たに比較できる新しい技術や

方法が開発されると、細菌の分類上の位置や種名が変わり、あたかも菌自体が変化したかのような誤解が生ずる。たとえば次のような例である。

*Pseudomonas maltophilia* → *Xanthomonas maltophilia* → *Stenotrophomonas maltophilia*

集中検査測定機関の役目の1つは、検査室間の菌名の差を同定法を一定にし細菌名の統一をはかることである、いま1つは、分離菌の試験管内抗菌力を一定の方法で測定することである。

### 5. 尿路感染症から分離頻度の高い細菌

新しい抗菌薬の開発やその使用量の変化にともなって、検出菌の頻度にも変遷がみられるが、複雑性尿路感染症から分離される頻度の高い菌種をあげると、

#### (1) グラム陽性菌

##### a) ブドウ球菌属

*Staphylococcus aureus*

*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. capitis* などの Coagulase-negative Staphylococci

##### b) 腸球菌属

*Enterococcus faecalis*, *E. faecium*

##### c) 連鎖球菌属

起炎菌となることはきわめてまれである。

##### d) グラム陽性桿菌(*Corynebacterium* 属, *Lactobacillus* 属)

まれに検出されるが起炎菌であることは少ない。

#### (2) グラム陰性菌

##### a) 腸内細菌科

*Escherichia coli*

*Citrobacter freundii*, *C. diversus*

*Klebsiella pneumoniae*, *K. ozaenae*

*Enterobacter aerogenes*, *E. cloacae*

*Serratia marcescens*, *S. liquefaciens*

*Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*

*Providencia rettgeri*

##### b) ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌

*Pseudomonas aeruginosa*

*Burkholderia cepacia*

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Acinetobacter calcoaceticus*

### III. 起炎菌の決定

(1) 菌量, (2) 病原性, (3) 塗抹標本, の所見などを総合して、検出菌のいずれが起炎菌であるかを決定するが、尿路感染症では尿沈渣のグラム染色所見がきわめて重要であることを強調したい。