

第47回日本化学療法学会総会

会期: 平成11年6月10日, 11日

会場: 京王プラザホテル

会長: 小林宏行 (杏林大学第一内科)

【特別講演】

今世紀における抗菌化学療法発展の軌跡と将来の展望

桑原章彦

東邦大学名誉教授

今世紀初頭の化学療法は、梅毒に対するヒ素薬、マラリア原虫に対するキナアルカロイドおよびアミノキノリン、アメーバ赤痢に対する吐根アルカロイドなどスピロヘータ、原虫感染に対するものが主体であった。1935年 Domagk の研究を機にサルファ薬が誕生したが、本格的な抗菌薬はペニシリン発見以後の多数の抗生物質、合成抗菌薬である。この講演では、太平洋戦争後の日本の抗菌薬の有効性・安全性および品質保持についての知見の進歩の流れを部分的に回顧する。

1. 戦後になって海外から PC₆, SM, CP, EM など多数の抗生物質が導入されたが、それらの製品にならんで、わが国でも CL (小山博士), TRM (細谷・添田博士ら), KM (梅沢博士), LM (秦博士ら) など有用な抗生物質が開発されたのは、きわめて貴重な業績であり、先人の偉大な業績をあらためて回顧していただきたい。

2. 戦後一時的にある程度利用されたニトロフラン誘導体のグアノフラシンは点眼剤が眼瞼皮膚の色素脱失という異例の副作用を示し、薬物の主作用以外の一般薬理作用精査の必要性を強く認識した。

3. 1970年前後に、戦後市販が開始された抗菌薬の特許期間が終わり、多数の同一成分、同量の経口製剤が

発売され、その生体内動態の差が世界的に問題になった。「生物学的同等性」はこの頃から同一成分の異なる製剤を管理する重要な要件となっている。

4. 演者は1965年頃から藤沢薬品研究所と協力してセフェムの新物質を探索し、1967年頃7位にシドノン基をもつ cephasydone が CER に匹敵する性能を示し、腎毒性がかなり弱いことを確認した。しかし、この物質は慢性毒性は特に問題なかったものの、治験終了後2か月で実験したラットの全身皮下に腫瘍を生じ、完全に開発コースを脱落した。現在の変異原性試験は *in vitro*, *in vivo* とも十分充実しており、このような失敗例は向後はないものと信じる。

5. 1980年中期に同じく藤沢で合成した FK 312 は7位 aminothiazole-hydroxyimino, 3位は 1,2,4-thiadiazole-thiomethyl で、かなり特長をもつ物質であったが、臨床第1相で比較的大量投与の被験者に肝機能異常を示し、回復に数週を要して、開発コースを脱落した。動物とヒトの代謝にはなお、ある障壁が存在することを痛感した。

終わりに現在進行しつつある新薬資料整備国際協調について、その円滑な発展のため若干の要望を提示したい。

【招請講演】

日本の医療の選択

坪井 栄 孝

日本医師会長

座長の言葉

○座長 坪井先生は、昭和27年に日本医科大学をご卒業になりまして、それから10年間、同学の放射線科で研費を積み、以後がんセンターの方に移られました。先生の有名なお仕事がございます。それはいわゆる気管支鏡を用いた小細胞がんの早期発見の研究でございます。そのお仕事で国際胸部医学会賞、ACCP賞を受賞なさっておられるわけでございます。

先生は平成8年から日本医師会長を務められております。聞くところによりますと非常に多忙でございます。しかし、患者さんは診たい。月曜日の3時間だけは自分の病院でごらんになっている。つまりあくまでも臨床医学を土台に置いた先生の姿勢でございます。

本日は「日本の医療の選択」という題で、近い将来における日本の医療の方向をグローバルな立場からお話をいただけるものと思っておりますが、本学会にはいろいろなお立場の先生がおられます。それぞれのお立場から、いわゆる国民医療の向上ということをお考えいただければと、特に坪井先生をお招きいたしましたわけでございます。

それでは、坪井先生、よろしくご講演のほどをお願いいたします。（拍手）

はじめに

きょう、小林会長からご要請いただきましたこれから後の日本の医療は国全体の考え方の中で選択が決まるわけでございますが、少なくとも日本医師会は日本の医療をどういうふうにかえ、どちらの方にもっていきたいと考えているのかというご要請と私は受け取りました。私自身、現在、日本の医療を変えようとしているその理念、そしてまた、なぜそうしなければいけないのかという理由、そのへんのところをお話し申し上げて、先生方のお立場からいろんなことをご示唆いただければ大変ありがたいと思っております。

日本の医療の軌跡と今日の問題点

わが国の医療というのを年代的に考えてみますと、大体19世紀の日本の医療というのはたくさん文献があります。私なりにまとめますと、要するに、わが国古来の

古典的な医療というものから蘭学を初めとする近代的な医療に移行していく。もちろん19世紀内には移行できなかったわけですが、その非常に大きな動きの中、言うならばその胎動期、そういうものをもって日本の医療というのは20世紀に入ってきております。

私は20世紀の初頭から日本の医療というものを目の当たりに見ながら、そして幸いに医者という職業を選びましたから、その医療の何たるかを実体験しながら、いま21世紀を迎えようとしているわけでございます。まさにわれわれの世代は、それらの胎動期から引き継ぎを、そして近代医療という目まぐるしい進歩の中で、何とか日本の国民のために日本の国土に合ったような医療をそこに適応させていこうという努力の連続であったと私は思っております。

もちろん成熟したものもありましたし、まだまだこれからというものもあるわけでございますが、いずれにしろ、21世紀の医療というのを視野に入れながら考えていかなければいけないわけでございます。われわれは、いま申し上げたような19世紀、20世紀とみてきた日本の医療の近代化そのものを、さらに人類生存の理法にかなった方向で成熟させていこう。それがこれから21世紀の医療に対しての大きな課題であります。もう私自身は21世紀の医療に直接関係するという年代ではありませんから、それを送り込んだら、それを静かに見守っていきたくと思っております。

選択と条件

そう考えますと、いま私が日本医師会長という立場で何をしなければいけないかということが当然基本になってくるわけでございます。私はよく若い先生方とお話するとき、私に医療政策的な問題をアドバイスするという必要はない。それはわれわれ、あるいはわれわれの先輩が、築き上げてきた医療そのものを国民のためにどういうふうにも上手に運営していくかということに関しては、若い先生方のお考えになっていることよりはわれわれの方が上手であると思っております。

しかし、われわれがこれから医療を、あるいは医療政策をつくり上げていくときに一番怖いことは、後の世代の方に邪魔になるものをつくってしまうというのが一番怖いんだ。だから、医師会の未来のビジョンというもの

について十分に検討される、討議をつくされる。その討議を私がそばで聞かせていただく。そして、ああ、こんなことをやったら次の世代に邪魔になるなとか、あるいはまた、これはわれわれの手法からすればもっと近道があるから、これは遺産として置いておくべきだなというふうなことを考えながら、私は未来に対しての、まさにさきほど申し上げました21世紀の医療についての私の責務をはたしたいと思いつつ日常会務を担当しているわけでございます。

こう言うのと偉そうなことを申しているようですが、とかく日本医師会の仕事というのは毎日毎日が現実的、あるいは政策的という格好はいいですけども、お金の絡む、特に開業の先生方の毎日毎日の生活に直結するような仕事、あるいはまたそういう業務といいますか、事件と言った方がいいかもしれませんが、そういうものが次から次へと出てくるわけでございます。したがってどうしてもそこに視野がとられがちでございます。それはそれとして当然やらなければいけない会務でございますが、それだけでは、学問的な仕事の中におられる先生方にとっては、ある意味から非常に不安であろうと私は思っております。

ただいま桑原先生のお話にありましたように、治験の問題にしましても、あるいはまた外国からのそういう問題、圧力からしましても、先生方が日常研究をされ、日常本を読んでもらえるということとまったく一緒のものが先生方の頭の上のしかかってくる。そのへんのところをわれわれが何とかしてサポートしながら、先生方の学問的な進歩ということをいろいろとやっていただきたいというふうに思ったりしているわけでございます。

医療の選択

「日本の医療の選択」という課題について、まず私は3つの視点について挙げさせていただきます。

第一にまずわれわれの日本の医療そのものが、当然のことでございますが、国際的に見てどうであるか、あるいは国際的な医療という面からわれわれはどういう視野を持たなければいけないかということと当然考えなければいけない、これは私から申し上げるまでもないことでございます。

次いで、よく日進月歩と言われますが、私なんかもとでもとてもついていけないぐらい速いスピードで新しい医療技術、あるいは医学が進歩してきております。しかし、そのスピードに負けることなく、さらにその先を見つめながら日本の医療の姿はあるべきであります。私の立場からすれば、そのスピードに負けないようなバックアップ体制つまり政策をつくっていくということが私の責務であろうというふうに思っております。

3番目には、国民が何を望んでいるのか、あるいはまた国自体が日本の医療というものに対してどうありたい

のか、あるいはどうあった方が国益に即するの、か、そういうようなことを含めたいわゆる社会背景ということを見無視するわけにはいかない。そういう点からの進路の選択ということも十分に考えなければいけない。

もちろんこのほかにもいろいろあると思いますが、まずこの3つに基本的に考え方を分けて、お話しします。実際にはこれらが入り組んでおりますので、複雑な問題となります。

その選択の条件は、あくまでも医療というのは国民のためにあるわけでございます。医療を受ける側にあるわけでございますから、まず社会的背景と合意がなければいけない。国民がその医療について負担をしていくわけでございますから、その合意もなければいけない。あるいはまた国際的に見て、日本の医療に対してそれを認識したときに、それで満足するよというようなことを見なければいけない。

また、進路を選択する上で必ずしも必要かどうかという問題もあるかもしれませんが、じゃ、こうしようと思ったときに、それを変えないでいくのかということも話題の中に入ってくるだろうと思っております。しかしながら、医療の場合には、変えなければいけないところ、あるいは、変わらざるを得ない部分もあることは事実でございますが、ほかの分野と違って変えてはいけない部分もあるということをつも頭の中に認識していないととんでもないことになると思っております。

変えてはいけないものは変えない。しかし、国民のニーズや国際的な流れを考えますと、日本の医療のある方向に持っていくというためにはやはり変えなければいけないところがある。そのへんのところの割り切り方が日本の医療のあるべき姿を決定するときに非常に重要なファクターであろうと思っております。そして、それを変えるときに、変える目的がお互いの間でまったくばらばらであってはどうにもならないわけですから、その目的意識がしっかりと共有できるような、コンセンサスがしっかりとくれるような話し合い、前段階での話し合いということをしてしっかりとすることが必要であります。それが日本の医療の選択、進路選択のための条件である。もちろんほかにも条件はありますが、私の考え方からすればこれが条件であります。

そのためには、これらの条件をしっかりと踏まえて、その進路の選択にあたっては、日本医師会自体が強硬でなければいけない。つまり目的意識を明確に共有すること自体も、組織そのものにそれだけの意識がなければならぬわけでございます。その意味で日本医師会の組織そのものは強くなければいけないと私は思っております。

そこで、私は、医師会長に任じられた平成6年から平成8年にかけて医療構造改革構想というのを提起しております。これらはまさにいま申し上げましたような

医療のあるべき姿、そして変えなければいけないところは変えるという基本的な姿勢に立ってつくり上げたものでございまして、その1つに予防医学的な問題がかがけられております。これは生涯保健事業の体系化ということで総括されます。それから、医療を提供する形はそのままではしぎ切れません。しかしながら、これをさらに再構築していくためのいろんなプランニングをしなければいけない。この2つの柱が、上へ行きますと医療制度の改革に到達することになります。

それから介護保険であります。これは老人の処遇体系をどうするかという面から考えて、医療保険の中で老人保健だけでなく介護保険という制度がどうしても必要と考えられます。このことは大きな変革になるわけであり、国もそのつもりで法律をつくったわけでございますから、十分に検討し、われわれが積極的に参画しなければいけない問題であります。

もう1つの問題は、薬の問題。まさに化学療法学会においては、薬と先生方のつながりは具体的に強いわけでございます。これをわれわれが医療を行う面で、物としての薬と、プロフェッショナルとしての技術としての薬、この両者をはっきりと区別できるような体制をつくる。もっと具体的に申し上げますと、薬の値段の決め方とか、あるいは先生方の診療所、病院などで薬を買うときの価格交渉とかいうような問題と、その薬を診断した人の疾患に対して適正に処方し得るという技術、これが現在の日本の医療保険制度の中ではごちゃまぜになっており、私どもはこれを整理しなければいけない。ここにも大きなメスが入るだろうと思っております。

いずれにしろ、医療保険制度に関しましては、現在行われております改革が早晚出てまいりますので、先生方の目にもとまることになるだろうと思っておりますが、医療保険制度をどうするかという問題は、やはりこれからの医療を考える上で大問題でございますから、医療制度の改革と医療保険制度の改革を大きな2本の柱にする。それを踏まえて、さらには日本の社会保障制度全体を考え直していくということを提案しているわけでございます。したがって、きょうのお話は医療の選択という主題でございますけれども、私どもが考えているこの医療構造改革構想をなぞることによって演題の解答ということにもっていきたいと思っております。

なぜ医療構造改革が必要なのか。その医療構造改革をしなければいけない社会背景というのは何なのか。これはもう言うまでもなくわが国の高齢化社会、そして、それと同時に少子化社会。これが恐らく世界で類がないほど速く、高齢化が高度にきているわけでございます。たとえばフランスなどでは100年もかかって高齢化社会を迎えるというようなことであるのに対して、日本の場合にはたかだか40年ぐらい、50年ぐらいのところでは世界一の高齢社会になるということでございます。そして

しかも出産の極端な減少による少子化傾向が続く。この2つがまず社会背景として大きなキーポイントになるわけでありまして。

高齢化社会と少子化社会だけではなくて、さきほどちょっと触れましたが、われわれの医療は時間とともに非常に大きく進歩してきている。もちろん医学の進歩、医療技術の進歩というのは国民のために大変喜ばしいことであり、また国民もこういうものができたことによって非常に多くのニーズをふやしてきたということもあり、決して悪いことではない。しかしながら、それに対して国民の負担が増加してきていることもたしかでございます。日本は99.97%のカバー率をもった皆保険の国でございます。これもこれだけ高いカバー率をもっているのは世界で恐らく日本だけでございます。ですから、世界に誇れる制度をもっているわけでございます。しかし、これらの変化によって制度を切り張りしながらつくってまいりましたから、その制度に硬直化が起きていることも確かでございます。

少子化の問題は、ただたんに子供が少ない。したがって高齢化率が非常に高くなるというだけではなくて、いわゆる生産人口が減少いたします。このことが国にとって意味するところは、端的に申せば、社会保障に対する負担が過重化することです。少ない人たちが多くの老人をケアしなければいけないというようなことが起きてくる。

社会保障の負担が過重化するというのは、少子化だけではなくて、われわれがやっている医学・医療の進歩というものも当然そこにありますし、さきほど申し上げた高齢化による投資領域の増加ということもつながってくるわけでございます。したがって、いま、日本の医療が将来に向けてやっておかなければいけないことは、制度の硬直化をどう解決していくか、社会保障に対する負担の過重化をどう解決していくか、結果から見ればそういうことになるわけでございます。それを3つのキーワードで示すならば高齢化、医学・医療技術の進歩、そして少子化ということになります。

世の中で言われているように、日本の医療、医療費と言った方がわかりやすいかもしれませんが、医療費の問題が表面化してきている背景は、社会経済、日本の経済が悪いからだということもあるかもしれません。しかしながら、バックグラウンドである社会経済そのものが悪いからこういうことが起きたわけではない。たまたまあったわけでありまして、私どもは、日本にこういう状態がなくても、この状態に立脚して、日本の医療の選択肢そのものは現実的にここに求めていかなければいけない。社会経済の疲弊は医療改革にとっては追い風だというふうに私がときどき言うと、大変誤解を招くわけでございます。しかし、私はそう考えております。だから、こんなことがあろうがなかろうが、現状で日本の医療と

いうのは改革をしなければいけない時期に来ているということでございます。

量から質へ

たとえば戦後起こったすべての社会現象もそうでございますが、特に医療の場合を例にとりますと多くの病氣をもった人たちが外地から帰ってこられた。そして一時的に非常に人口がふえてきた。病氣をもった人たちもふえたわけでございますから、その人たちに対して医療を提供しなければいけないという状況が起きたときに、われわれの先輩は、まず医療の量をふやさなければいけないということをお考えになられた。その結果、当面の目的に対しては十分にそれが達せられたというふうに思っております。

量が必要であった日本の医療が、国民生活が豊かになって国民の価値観が変わってきた。一方、医療レベルの向上も相まって医療ニーズの多様化という現象も出てきている。すなわち、量を中心にして提供されていたこれまでの日本の医療は、質の方向へその価値観が変わってきているということをはたしかでございます。つまり質のいい医療をいかに確保し、それを提供するかということにこれからの医学の原点があるだろうというふうに私は考えております。

つまり、これからの医療はわれわれ自身が質を計測していく。そしてその質を落とさないように管理していく。それだけではなく、こういういい医療がありますよ、これはもう世界に伍してもそんなに見劣りするような医療ではありません、あるいはまた日本が一番この問題に関しては上手なんですよというようなことを、われわれの言葉で国民や、特に医療を受ける人にわかるように提供していかなければいけない。すなわち、われわれが専門職として医療の質の測定をし、それを評価し、管理すると同時に、それを受ける側の国民がわかりやすい、国民の言葉でわかりやすくそれを情報化して提供していくというのが、これから21世紀にかけてわれわれが医療人としてもっとも心がけなければいけない問題であるというふうに私は認識しております。

最近、情報の公開、医療情報の公開、あるいはカルテの開示というような問題がたくさん出ておまして、カルテの開示に関しても法制化しなければいけないというようなことが新聞紙上にぎわしております。しかもなぜ日本医師会は反対するんだというような記事ばかりが出ております。私は、カルテの開示、あるいは情報の開示というようなことをするのは当然のことですから、それは国民が十二分に納得できるまでカルテの開示も情報の開示もわれわれがもっと積極的にやっていくべきである。その仕事はわれわれが専門職種として、あるいは専門職種の集団としては当然の倫理ですから、そんなのを法制化してもらう必要は全然ない。われわれの職業倫理

の中で十分にカバーできます。そのためにわれわれはわれわれの医療を担当するチームの中に倫理規程をつくっております。それでやりますからご安心くださいということをお話しているんですが、一部の法律学者とか、弁護士さん、あるいはまた一部の市民団体の方々が、法制化をしないと医者が言うことを聞かないというようなことをおっしゃっています。われわれはわれわれのプライドとして法制化の必要はないということを言っております。つまり情報の公開と法制化というのはまったく違う話であるというふうに私は考えておりますので、ぜひご理解いただければと思います。そういう意味で質の管理、そして提供ということをわれわれは積極的にしていかなければいけない時代であるし、それを選択していくべきであると思っております。

すなわち、われわれは国民に対して適正な医療を提供するということがまず大眼目でございますし、真の目的はそこにあるわけでございます。そのためには、医療の質に関していままでも以上にわれわれが神経質になり、いままでも以上に努力をして国民に安心のできる医療を提供していかなければいけない。もちろんそのために、医療に対するコストベネフィットに関しても、いままではお役人任せ、大蔵省任せということであったかもしれませんが、現在の官僚、現在の大蔵省の能力では、医療の質を中心とした医療のコストベネフィットの分析はできないし、できたとしてもきわめて不十分である。われわれが専門職としてこれに対しても口を出していくことをしなければいけない。それが適正な医療提供のためにはどうしても必要だと私は思っております。

何と云っても、やはりわれわれが提供する医療というのは、受ける側がわかりやすい医療でなければいけない。したがってわれわれは専門職としての技量を向上させることと同じぐらい、あるいはまたそれ以上に医療情報の開示ということに今後努力をしていくことが必要であらうと思っております。

21世紀の医療

そういうことをもろもろ考えて、それじゃ、21世紀の医療の課題を挙げてみますと、やはり第一に世界に類を見ない高齢化社会の到来ということでありまして。つまり高齢者医療に対して日本の医療の中で十分なポジションを与える。これに対して大学教育の中で、老人医学という講座はやはりかなり少ない。たしか18校ぐらいです。もちろん老人医学の専門の講座があるからいいんだという話ではありません。いまよく言われておりますように、エビデンス・ベースッド・メディシン (ABM) つまり科学的な根拠によって医療そのものを提供し評価していく、老人医療そのものも医学的な、科学的な裏づけがもう少しあった方がいいのではないか。そのために老人医療というもののコストベネフィットを考えていくと

いうことが必要なのではないか。

それから、これだけではなくて、むしろ私が強調したいのは、先進医療に対する日本の医療のあり方であり、ます。さきほどの特別講演にもありましたように、新しい薬の開発とか、言うならば新しい医学・医療技術の開発とか、またこれに対してとかく低医療費施策あるいは、これも両刃の剣みたいに国民皆保険ということがいい方向と悪い方向に働いているのかもしれませんが、どうもこのへんのところにそろそろひずみが出始めているのではないか。後で少し具体的なデータなどをお見せしますけれども。そういうことを考えますと、たしかに高齢社会を迎えるに対して、日本の医療の制度の中で十分に検討し、成熟させなければいけない医療分野の1つは老人医療であります。

それと同時にもう1つは、私はむしろそれ以上に、先端医療に関してのわれわれの医学が、世界に伍して恥ずかしくないような新薬、あるいは新医療技術、あるいは新しい機器の開発というふうなところに十分に対応できるような医療の体制、医療制度というものを作り上げていくことが必要と考えます。すなわち、これはそのまま21世紀の医療保険制度のあり方につながるわけですが、現状で私が考えなければならない問題の大きな柱はこの2つというふうに考えております。

老人の医療に関しましては、端的に言いますと、これは保険の話になっておりますが、一般の医療保険の中で老人の保険も賄っていき、いわゆるコストベネフィットの問題になりますが、賄っていきということからはきっぱりと線を引いて、二極化していくという考え方を持っております。一般の医療に関しましては、従来どおりの体制の中でより聖域化していくということもありますが、より質を上げていくということをすればいい。しかし、老人医療のところは、介護保険制度というのがありますから、この介護保険制度を見ながら、老人医療の中に介護保険制度を将来抱え込んで、そして二極化していく。これは保険に限らず、医療提供のあり方に関してもこういうことが必要になってくるのではないかと。

すなわち、かつて日本医師会は、保険に関しましては統合一本化という主張をしておりましたが、当然、一本化は必要でございますが、変形一本化という言葉は少しおかしいですけれども、私は、一本化の中で分極化していく、老人は別に扱っていくということが必要であろう。もう少し具体的にお話しした方がわかりやすいと思いますから、マスコミを怖がらずに具体的にお話ししますと、老人の医療のところは現在の日本の医療経済の中では大きな出血点でございます。そこからぐるっとみなしていくわけでございますから、このプリージングを何とかしてとめなければいけないということがあつたわけですね。

一般の医療は、さきほど申し上げたように、これから

ももっともお金をつぎ込んでいかなければいけないわけですから、こちらはある程度のところで抑えながら、そして、しかも、高齢者が損をしないように制度をつくり上げていく。こちらは、われわれが考えている範囲で、できるならば世界のどの国よりもすぐれた先端医療ができるように、提供体制も、あるいはまた研究システムも、そしてまたそれに伴う経済的な問題も処理していくということが必要である。まさにここに二分極化していくということが21世紀の日本の医療の中で大きな課題であるというふうに私は考えておりますし、現に現在の日本医師会の政策は、これを基盤にしながら進んでいるということをご理解いただいていた方がいいだろうと思っております。

具体的な案を申しますと、現在、高齢者医療というのは70歳でございますが、それを75歳まで突き抜け方式にする。老人医療は75歳からにする。それまでは一般医療にする。細かいことは今日お話しする時間はありませんが、74歳から現在の65歳までは一般医療に入れる。こういうことをまず下準備としておきまして、介護保険が来年から出発しますから、介護保険が5年で見直しになります。したがって、5年間の間にこの75歳突き抜け方式を基盤整備をして、5年後ぐらいに老人医療の中に介護保険を組み込んでしまうという政策を現在考えております。

どのぐらいの高齢者の数が出て、どのぐらいの財源になっていくというシミュレーションはすべてできておりますけれども、こういうことをすることによって何が国民のためになるのかということでございます。さきほど申し上げましたように、いま、日本の医療費をもっとも効率的に使おうということを考えるならば、この高齢者の医療の中でもっともお金のかかる75歳以上のところを効率化するのが、もっとも効果的であるというふうに考えております。これは日本医師会の案でございますから、国の政策がこうなるということなどは申し上げるわけにはいかない。ですから、誤解を受けることを恐れながらこういうことをお話しするわけですが、あくまでも日本医師会としてはこちらの方向に高齢者の医療をもっていきたい。

先生方のお仕事がこの中でどこに入るかということをお聞きすると、まず全般的に高齢者の化学療法というものがある方向で行くべきなんだという示唆を先生方から十分にいただかなければいけない。むしろ私自身はそういう立場にあるということだけを申し上げておきたいと思っております。

社会経済の予測から見た医療というのは、高齢者の話になるわけですが、さきほど申し上げました近未来における技術予測、すなわち、先端医療というようなものをどういうふうにわれわれが国民のために提供するのための締めくくりをするかという話でございます。

そこで高度医療技術というところに集約してもう少しお話ししたいと思います。バイオエシックスという言葉がありますが、つまり高度医療の中における倫理観であります。われわれが医師として、あるいは人間として倫理観、特に医師としてのバイオエシックスに対する考え方というのはこれから技術の修練ということと一緒にして十分考えていかなければならないわけですが、今日はそれはさておいて高度医療技術というものに対してお話ししたいと思います。

まず、高度医療技術というのは何を考えるんだということですが別に新しいことでもなければ、変わったことを申しているわけではございません。1つはがんの遺伝子治療というようなものを挙げてみますと、これから日本の医療がどういうものを準備し、どういうことをしなければいけないかというのは当然のことです。また最近言葉が変わりまして生活習慣病という名前になりましたが、インシュリン非依存性の糖尿病はそのうちに遺伝子治療で治るなんていうことを言われておりますから、これも日本の国民が世界の医療レベルと同じように、日本の医療レベルの中でそれを享受できるという医療の社会をつくるべきである。

それから、先生方のお仕事の中でのいわゆる感染症の問題も、私の立場からしますと非常に大きな問題でございまして、先生方が一生懸命おやりになっておられる治療という問題を政策的にどう利用し、活用していくのかという問題。特に最近のような結核の院内感染なんていうことは、私が医者をやってきた中では到底考えられないような結核に対する考え方なんですけれども、でも、世の中の流れでそういうことが起きたということですから、政策的にわれわれも感染症に関してはいろんな面でこれからも考えていかなければいけないし、実行していかなければいけないと思っております。それから、臓器移植の問題がございしますが、臓器移植と一緒に、恐らくこれからあと人工臓器に関してのお仕事なんか非常に大きくクローズアップされてくるであろう。そういうものに対してどういう準備をすればいいのか。また、そういうものが世の中に出てくるためには何が必要なのかということ私なりに、私の立場から一生懸命考えながら準備をしなければいけないだろうと思っております。まだまだ言葉も足りず、思いも足りずというところがあるかもしれません。

日本の医療と研究

しかしながら、1つ心配なことがあります。それは、もうすでにご存じの先生方もいらっしゃるかもしれませんが、去年の12月号の「Nature」のデータでございます。ジョナサン・アダムスというリーズ大学の先生が書かれた論文で、国際的研究の評価基準の決定という題名でございます。アメリカを盛んに褒めているんです。ア

メリカはすごい、すごい、世界をリードするだけの実力があるというようなことが書いてございます。その中で当然日本のことも触れているわけでございます。ドイツとフランスと日本と3か国挙げているんですが、ここはそこそこ一生懸命いろんなことで成果を上げている。しかし、総合力からいくとアメリカには到底及ばないというふうな文章があります。日本の場合には總体的な量はたしかに多い。しかし、それを国際的に広く利用されているというところからいくとランキングが下だというわけでございます。それをどう解釈するのか。たくさん論文が出てくるけれども、その質が悪いのか、それとも英語で出てくる論文が少ないから利用されないのか、そのへんのところはもう少し詳しく検証していかなければいけないと思っております。

これは「Nature」ではありませんけれども、アメリカに次いで、先進7か国では日本が論文の数は多いですね。ところが、その論文の引用される数からすると、アメリカ、イギリス、カナダはプラスですけども、フランス、ドイツ、日本はマイナスの方向、しかも日本は一番下、7か国の一番下にある。要するに、引用されていないというデータでございます。

一方、これだけで日本の基礎的な医学や基礎的な生物学の質が低いのかと言うわけには当然いかないうわけでございます。われわれが、あるいは先生方のグループがされている基礎的な医学的研究というものが、国民のためのみでなく、国際社会の場合、国際的な視野の上で貢献度があるとか、あるいは国際社会がそれを選択するという研究であり、あるいは医療技術であるべきであるわけでもあります。これは私のみではなくて先生方もそうお考えだろうと思っております。そういう点からしますと、「Nature」のこの記事は大変気になる記事でございます。このジョナサンという人も、それが英語で発表される数が少ないからというようなことも書いてありますが、しかし、私は英語で書いてあるものが少ないということのみではないと思っております。

これは「Nature」の資料ではありませんが、私がいまから申し上げることがそのままの原因だというのは非常に危険でございますが、これらの研究に対して、この7か国の中で国がどのくらいお金をを出しているかという資料がございしますが、日本が一番少ない。そして日本の基礎研究には民間のお金が使われているというデータもございまして。その使われているお金の額が多いか少ないかというのは出ておりませんが、要するに比率からいくと、国が出すお金が非常に少ない。このへんのところは、これからあとわれわれが十分に検証しながら主張していかなければいけないところではないか。

医療費という切り口でお話ししますと、現在、日本の医療費は30兆弱でございます。しかし、私どもが国際水準から見た日本の医療、そしてそれにかかる医療費と

いうのを推算しますと、44兆9,441億円という数字が出てきます。これはどういうことかという、そんなに難しい計算をしたわけじゃなくて、GDPは現在7.9ぐらい、全世界、国際的にいうと17位か19位ぐらいのところに日本の医療費はあるわけですが、国際水準の医療を確保しようとするれば、少なくともGDPの9.2%は必要である。これはほかの上位の国が9.2%ぐらいにあるから9.2%という数字が出てくるのですが、だとすると、日本のGDP(国内総生産)に9.2をかけるとこのぐらいの数、44兆9,441億円という数になるので、私は、国際水準を保つために日本の医療費というのはこのぐらい必要だということは、さらに十分な科学的根拠をもって今後国に主張しなければならないと思っております。

したがって、もしわれわれの医療費の中の部分にいま言ったような基礎的な研究に貢献し得る部分があるとするれば、この医療費の少なさ、それが足を引っ張っているというようなことが心配なところでございます。なぜ私が心配かと申しますと、この医療費の決め方は、かなり日本医師会に責任がある。日本医師会が大蔵省、厚生省との交渉の場にいるわけでございますから、先生方の依頼を受けてやっているという自負もあるわけでございます。その点に関してもう一度最初からデータのシミュレーションをし直して、強い主張をするべきではないか。そうでなければ日本医師会としての責任がはたせないというふうに思ったりもしております。

それとは別にまた1つ大きな問題は、日本の国は社会保障の負担、分担ということを考え直さなければならぬだろうとかねがね私は主張しております。たしかに政府もそれを考え直そうと考えております。したがって、社会保障費は、国庫と保険料とそして自己負担からそれを賄うような世の中にしていこう。応分の負担を国民にお願いしようという主張をしております。このせりふ自体は間違いではないし、私もそれには同意いたします。しかし、やり方が間違っております。先生方のご記憶にあるだろうと思いますが、先般の健康保険の改正で薬が別立てで一部負担がかかるようになりました。国民はそれによって非常に受診抑制に追い込まれたということがあります。

社会保障と経済効果

これは保険料の自己負担、一部負担ということであって、社会保障を支えるためのいわゆる自助努力とは違うということ、厚生省も大蔵省も悟らなければならないのです。そここのところの改革をいましているわけですが、このへんのところも日本の国は十分に討議して考えなければいけない。じゃ、その自己負担をしてもらうところは保険料と関係ないのか。これは保険料とは関係なくして起きております。すなわち、われわれがもっている医

療の本体そのものは皆保険制度ですから、保険でできるだけ賄っていく。もちろんその中に患者が一部負担をするというところが入ってもかまいません。保険という世界の中ですから、それはかまわないと思います。

それとは別個に、保険ではなくて、しかも、医療の進歩の恩恵に国民が浴するため自己負担をする、自助努力をするという部分での自己負担というものがあります。これは国策医療とか、あるいは医学教育とか、あるいは選択医療という言葉を使っている人もありますが、付添料とか特別診査医療とかなんとか、あるいは地域較差とか、あるいはさらに進んで予防医学的な考え方、そしてさらに進んで健康増進に対する指導、こういうものはいまの医療費枠の中ではなくて一般財源からそれを出すべきであります。一般財源から出すという言葉が悪いのであれば、医療費の枠をふやすべきである。そういう考え方をもって、そして社会保障に対する負担の割合を考えていく。より21世紀に向けて社会保障を健全に、いま以上に国民が享受できるようにしていくということが必要である。

ところが、「自己負担」に関しては議論も相談もなしに、平成9年9月に保険料の一部負担を上げて、それをもって自助努力というせりふを使おうとしたわけでございます。それに対して私たちは反対いたしました。理屈も理念もなしに、ただただ国の政策に反対しているわけではないことを、先生方にはご理解いただきたいと思います。政府に、そして政治家にこれを理解させなければいけないと思っております。

医療とか社会保障というのは、かつての理念からしますと、何となく消費であって、余計なお金とまでは申しませんが、少なくともそこに投資的なものは何も生まれてこないという考え方をしてきたわけでございますが、そんなことはない。われわれがやっている医療によって国民が生涯における幸福感をいかに味わっているかということは消費ではなくてプラスだ、あるいは投資だというようなことを申してきたわけです。しかし政府や政治家の中には数字がないと納得しない人種もあり、われわれも数字を見せるということでシミュレーションをしております。

たとえば、社会保障と公共事業に1兆円ずつ投資をしたとする、投入したとする。そのときに一般公共事業と社会保障から出てくる経済効果、あるいは雇用効果というものに差があるかどうかというシミュレーションでございます。この大もととは総務庁の産業関連表からですから、客観的なものでございまして、われわれが恣意的につくったものではございません。この関連表にしたがって、日本医師会のシンクタンクがシミュレーションいたしますと、一般の公共事業に1兆円入れますとその経済効果は3兆5,400億ぐらいの経済効果を生むということであり、社会保障の場合には6兆5,800億、

倍まではいきませんが、かなりの差があるわけです。これはなぜかという、社会保障の中に1兆円を入れますと、入れただけで民間からの投資を誘発いたします。

具体的に言うと、たとえば老人保健施設をつくったとしますと、国がそれに補助金として1兆円、1兆円という言葉がおかしいですけれども、100入れたとしますと、その100のお金ではできないわけですから、それに民間からさらに100、いわゆる200のお金でないとその施設ができないということになりますから、結局は社会保障の方が民間からの投資効果も誘発しますし、さらに1次効果、2次効果といういろいろな効果からしましても倍に近い経済効果が算出されるわけでありませ

ます。もっと極端なのは公共事業です。一般的にはゼネコンが主ですから、そのときの雇用効果しかありませんが、社会保障の場合には、老人保健施設に看護婦さんも、賄いの人も、あるいはまたヘルパーも入れなければいけませんから、その雇用効果はまさに一般公共事業の3倍はあるというふうに考えられるわけです。こういうふうに考えますと、いま、私が前半でもう少し医療に対して、あるいは社会保障に対してもっとお金を使わなければいけないというような形も、使うことによって国そのものに経済効果が生まれ、そして雇用効果が出てくるというのであれば、これは立派な国策的の事業でございます。当然国はこれに対して予算を積んでいくことが必要になるわけでございます。

これは私がそう申し上げるのみではなく、現にいま、社会保障事業に対して民間の参入が非常に多く出ています。介護保険が実現しましたことによって民間団体の介護業者がたくさんふえてきている。そういうようなことは、まさにこういう事業が消費ではなくて投資だということを社会そのものが実証しているわけでございますから、われわれの主張の中で、こういうデータを使いながらこれからも主張するつもりであります。細かいことで多岐にわたったので、話があっち行ったりこっち行ったりでおわかりにくかったかもしれませんが、要するに、われわれが地域の医療を担当する立場からいろんなデータをつくり、政策をつくり、そしてその実現を図っていくというためには、いまのような医療政策決定過程ではだめだということをぜひ先生方にご理解いただきたいと思っております。

政策決定と日本医師会

すなわち、厚生省が社会の中のある動機づけをして政策案をつくります。それを審議会を形成しまして、審議会の委員は、その構成された案を認知する側に立つ人たちを多く入れます。もちろん日本医師会からも入っていますが、それは平等ということを宣伝するために入れるという勘繰りがされても不思議がないような委員構成に

なります。

そして審議会は、落とし場所がもう決まっております。なぜかという、審議会というのは反対意見があったり、あるいは都合の悪い意見があっても、それをカットオフしてもかまわないという、行政組織法という法律があるわけですから、都合のいいところだけをとって、それを法律化していく。法律化する政党そのものは、まさに政府ですから、それは十分にこの中で討議をしましたよというお墨つきさえあれば簡単に法律ができてしまう。これがいままでの政策決定の流れです。

しかし、この流れを私はまったく悪いんだと言っているわけではございません。この流れの中のメリットは何かという、この人たちはお金をいじれますから、財政的にどういうことであるかということをよく知っていますから、だから、日本の財布の中身、日本の金庫の中身をしっかりと見きわめた上で政策をつくる。すなわち、財政主導型の政策をつくるということにおいてはまさに正論であると何ともかまわないと思います。これも国にとっては大切なことですから、これも正しいと私は思います。

しかし、日本の国の不幸なことは、政策決定がそれっきりしかないということです。私たちが地域の医療をいろんなことで経験を積んでやっていく。そして国民はこういうことを望んでいる。医療というものはこういうことが必要なんだという意見を吐いて、それを政策の中に入れ込もう、反映させようとする、審議会の中のみしかないわけです。その審議会自体がいま申し上げたような状況であれば、当然この中には生かされないというわけでございます。それを営々と長いことやってきた日本医師会も何とも頼りないわけでございますが、それではいけない。

したがって、審議会は審議会として財政主導型の政策をつくるという1つの流れがあっている。しかし、それだけではなくて、われわれ自身、われわれ医師が地域の患者さんたちから得たいろんなデータ、資料があるわけでございますから、そういう資料をもとにして政策的な考え方の中で政策をつくり上げていく。それを政党の中に投げ込む、政党審査という場があるわけです。いまで言うと医療基本問題調査会、あるいは社会部会というようなところがあるわけですが、そこに投げ込んでいく。もちろん厚生省がつくったものを置く。その両者を政治が判断する。政治家と言ってもいいかもしれませんが、政治家は国民ですから、言うなれば両者の財政的な政策と地域医療的な政策を、国民がどちらがいいかということを選択する。国民が1人1人そういうことを言うわけにはいきませんから、政治家が代表であるならば政治家がそれを検討する、決定する。そしてそこで選択したのものについて、その政策を法制化していく。

この政策決定の流れをしっかりと作り上げないと、今

日前般で私がお話ししたような政策が、いかにわれわれの間でコンセンサスが得られようが、そしてまた国民がそれに対してそれを要望しようが、国の政策としての法律としてはでき上がらない。ただたんに経済的な疲弊があるからできません、あるいはまた大蔵省の予算配分の規模の中ではなじまないものだからだめですという話で終わってしまう。それでは、いま、21世紀に向けてわれわれがどういう医療を選択しなければいけないか、何を準備しなければいけないかというような問題も土壇場で雲散霧消、散り散りになってしまう。ですから、最後のここまで詰めて、これから後はやらなければならないだろうと思っております。

ここ2,3年、3年という少し語弊がありますが、ここ1,2年、この手法で日本医師会は仕事をしております。したがって、特に新聞紙上ですが、いま先生方のお目にとまる記事は、日本医師会が反対をしたという記事が多いだろうと思えます。日本医師会が反対をしているわけではございません。日本医師会は違う政策を政党に提出している。その政党に提出すると政党としては困るわけですね。自分の系列の中の仕様書をいままでつくってきたしきたりがありますから、余計なことを言われると困るわけです。余計なことを言うなら行政府なり審議会に言ってくれと言いたいわけです。しかし、そこに言ったのではだめだから、われわれは政党に直接話している。その姿が現在の日本医師会の政策に対するアクションであるというふうにご理解いただきたいと思っております。

先般の二重負担の解消はじめ、われわれは国民的な立場で21世紀の医療をどう選択するかということを専門的な立場から主張しているということをぜひご理解いただき、ご支援いただきたいと思っております。

おわりに

きょう、小林会長から私が言いつかりましたこの演題は、はたしてその責務をまっとうし得たかどうかと私としては大変心配でございしますが、日本医師会もこういうことを考え、こういう仕事をしているということが先生方に少しでもご理解をいただいたのだとすれば、日本医師会長としてここにお邪魔したかいはあったかと思う次第でございします。これで私の講演を終わりにさせていただきます。ご静聴ありがとうございました。(拍手)

座長の言葉

○座長 いかがだったでしょうか。日本の医療のこれからの選択、いろいろ考えさせられるところがあったと思います。実施に即した展望という点で大変インパクトのあるお話をいただきました。私、坪井先生を偉い先生だと思ったのは、あるとき肺がんの患者さんがおりました、病状の進展とともに私に不信感をもってまいりました。そして本人が坪井先生のところへわざわざ診察に行ったことがございました。そのときの先生の対応は前医を立てていただきまして、そして私を激励していただき、また患者の家族に非常によくお話をいただいたということで、とてもすばらしい先生だと思っております。私が申し上げたいのはこういった尊敬すべき臨床家のかがみみたい先生が、いま、日本医師会、あるいは日本の医療のかじを取っているということをお知らせいたしたかったということもございします。本日は日本の医療の選択というスケールの大きいご講演をいただきまして、本当にありがとうございました。会員各位が、これからの日本医療を考えるあたり大変参考になったと存じます。会員一同にかわりまして御礼の言葉とさせていただきます。どうもありがとうございました。(拍手)

【シンポジウム I】

Preference on Injectable Quinolones

司会のことば

相川 直樹
慶応義塾大学

わが国では、経口用のキノロン薬が市販されて15年がたち、各科領域で幅広く臨床応用されているが、静注用キノロンについてはまだ開発中である。

一方、米国の状況を見ると(1999年版PDR)、9種類の経口薬キノロンの他、OFLX, CPMX, LVFX, トロバフロキサシン(以下TVFX)の4剤が、静注用としても市販されている。

わが国ではすでに、静注用CPFXの申請がなされている。静注用PZFXは申請準備中であるという。他の3剤についてもすでに臨床試験が開始されているか、その検討段階であろう。本シンポジウムでは、CPFX, TVFX, LVFXのほか、米国で、静注用として申請されているGFLX, わが国において静注用として臨床試験を終えたPZFXの静注用キノロン5剤について、5人のシンポジストより各薬剤の特徴を述べていただき、静注用キノロンの必要性、経口用との差異、他の化学療法剤と比較しての静注用キノロン薬の位置づけ、耐性菌に対する効果、シークエンシャル・セラピーなどについて討議した。

静注用シプロフロキサシンについて

R. Phillip Dellinger
Rush Medical College

米国における静注用シプロフロキサシン(CPMX-IV)は、呼吸器感染症、尿路感染症、皮膚軟部組織感染症などに適応があり、さらに骨および関節感染症、複雑性腹腔内感染症、好中球減少症を伴う発熱疾患などにおいては、併用薬として使用されている。

CPMX-IVは経口用剤に比べ、急速な組織内移行や、高い血中・組織内濃度、確実なbioavailabilityが得られるといった利点があり、理論的に、生命を脅かすほど重症で薬剤が消化管から吸収しない患者に対する治療を可能にする。そして、消化管が機能しはじめれば、経口のCPMXに切り替えることができる。

CPMX-IVを他のキノロンと比較すると、2つの特徴が挙げられる。1つは、グラム陰性菌に対する抗菌力が

強く、特に緑膿菌に対する強い抗菌活性は利点である。もう1つは、世界ですでに1億例以上に投与されており、その安全性が確立されていることである。

米国胸部疾患学会の治療ガイドライン(1995年)では、重症院内肺炎治療の標準薬の1つとして、CPMX-IVが挙げられている。グラム陰性菌がしばしば問題となる院内肺炎治療においては、CPMX-IVと他の薬剤を比較した試験成績が数多く報告されている。IPM/CS, CAZ, CTRXと比較したそれぞれの試験成績では、CPMX-IVの臨床的有効性は、いずれの薬剤とも同等か、それ以上であった(CPMX-IV: 69%, IPM/CS: 56%, $p=0.021$)。

また、複雑性腹腔内感染症や好中球減少症を伴う発熱疾患においては、他剤との併用による試験成績が数多く報告されており、いずれも高い有効率を示している。

安全性に関しては、CPMX-IVでの副作用発現頻度は、消化器系が2.3%、代謝系が1.8%、中枢神経系が0.8%、皮膚/過敏症が0.8%などと他の静注用抗生物質と比較しても高い安全性を示している。

静注用トロバフロキサシンについて

Vincent T. Andriole
Yale University

トロバフロキサシンは従来のキノロン薬に比べ、嫌気性菌と緑膿菌に対し強い抗菌活性を示すキノロンである。

静注用トロバフロキサシン(TVFX-IV)について、呼吸器、腹腔内、婦人科領域における感染症に対する適応について述べた。

呼吸器感染症、特に院内肺炎での比較試験において、TVFX-IV 300 mg 単剤療法は、CAZとメトロニダゾールとの併用療法などと同等の有効性を示した。黄色ブドウ球菌に対しても有効であるほか、人工呼吸器が必要な患者、あるいはAPACHE IIスコアが16以上の重症患者においても有効であった。

腹腔内感染症において、TVFX(静注→経口)と、IPM/CS 静注→CVA/AMPC 経口の比較試験においても、有効性は同等であり、緑膿菌感染においても、それぞれの治療での臨床効果は88%, 83%と同等であった。これらはTVFX-IVが複雑性腹腔内感染症に対して単剤療法として有用であることを示している。

婦人科および骨盤内感染症における、TVFX（静注→経口）による治療と、CFX→CVA/AMPCによる治療を比較した試験成績では、それぞれの臨床効果は97%、91%で、その他の感染症と同様に同等であった。婦人科および骨盤内感染症においても、TVFXは単剤療法として有効であることが認められた。

消化管手術後の感染予防効果に対する、TVFX-I V 200 mgとCTT 2 gとの比較試験においても同等の有効性が認められた。

以上より、TVFX-I Vは、優れた抗嫌気性菌活性および抗肺炎球菌活性をもち、単剤療法として使用できる新世代の数あるキノロンの1つであると考えられた。

静注用ガチフロキサシンについて

Claude Nicaise

Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute

米国で検討された市中肺炎に対する静注用ガチフロキサシン(GFLX-I V)の2つの臨床試験について述べた。

まず、第1の試験では、GFLX(400 mg, 最低2日静注、後に経口)による治療群(141例)と、CTRX(1~2 g)の単独またはEM(500 mg~1 g, 最低2日)との併用投与後に経口のCAM(500 mg)に切り替える治療群(142例)間での有効性を比較検討した。米国では、このCTRX+EM併用は、重篤な市中肺炎の標準的治療法となっている。第2の試験では、GFLX(400 mg, 24例)またはLVFX(500 mg, 25例)を、静注または経口投与し、その成績を比較した。いずれの試験も、7~14日間継続投与した。

この2つの試験を合わせて検討してみると、対象患者の半数以上は65歳以上であった。米国胸部疾患学会による基準で判定すると、両群(GFLX群、対照群)とも70%の患者が、重症に相当する疾患を合併していた。また、その細菌学的特徴として、もっとも多く分離されたのは肺炎球菌で、両群とも30例以上である。その他、レジオネラを含む多数の非定型病原菌、*H. influenzae*などの好気性病原菌が分離されている。

臨床効果は、対照群(127例)で91%、GFLX群で97%で、両群間で有意差は認められなかった。また、喀痰あるいは血液培養による病原菌が検出された症例での治療率はそれぞれ、94%、93%で同等であった。GFLX群の副作用は対照群に比べ嘔吐の頻度は1/3であり、下痢の頻度も少なかった。また、注射部位反応においてはCTRX群と差がなかった。

以上より、GFLXは、呼吸器病原菌に広範囲の抗菌スペクトルをもつキノロンであり、その他のニューキノロンと同様に、ペニシリン耐性株を含む肺炎球菌、すべての非定型病原菌に対して有効であると考えられた。ま

た、本剤は静注から経口療法にすみやかに切り替えることができ、入院期間の短縮が可能となる。副作用はきわめて少なく、忍容性の高いニューキノロンである。

静注用パズフロキサシンについて

島田 馨

東京専売病院

静注用パズフロキサシン(PZFX-I V)についてわが国での臨床試験の成績をまとめると、検討症例1,331例のうち臨床効果解析対象は1,084例で、不適格などの理由から247例が除外されている。疾患としては、呼吸器感染症(502例)、尿路感染症(399例)などを中心に、内科、呼吸器、外科、婦人科の領域が対象となっている。

3つの比較試験が実施され、対象疾患は慢性複雑性尿路感染症、細菌性肺炎、慢性気道感染症で、対照薬はCAZである。その結果、いずれの疾患においてもPZFX-I Vは、CAZとほぼ同等の臨床効果が得られた。

前薬無効例に対するPZFX-I Vの臨床効果を、 β -ラクタム系注射薬が無効であった62例を含む222例において評価した。経口剤無効例(101例)、注射剤無効例(64例)に分けたうえで、それに対するPZFX-I Vの有効率をみると、それぞれ76.2%、75.0%である。また、何種類もの前薬が用いられていた症例での成績を合わせても、有効率は74.3%となる。このような成績が得られたのは、起炎菌に対する感受性の違いとも考えられるが、PZFX-I Vは既存の抗菌薬と作用機序が異なるためであると考察している。

副作用については、解析対象1,294例のうち43例(3.3%)で因果関係が疑われるものが出現した。件数で見ると51件で、うち11件が中枢神経系の副作用であったが、副作用はすべて軽度ないし中等度であり重篤な症状はなかった。

以上、本剤の臨床的存在意義として、広域注射用抗菌薬と同等の臨床効果を示したことに加え、ニューキノロン抗菌薬として β -ラクタム系抗菌薬とはメカニズムが異なること、他抗菌薬無効例、基礎疾患合併の重症例、従来の治療で効果が十分に認められなかった疾患などに対しても効果が認められ、安全性の高いキノロンという成績が得られた。

静注用レボフロキサシンについて

George L. Drusano

Albany Medical College

米国で現在使用している静注用レボフロキサシン

(LVFX-IV) には、以下3つの特徴があげられる。第1は、1日1回投与であること。第2は、500 mgの用量を安全に静脈内に投与できること。第3は、他の多くのフルオロキノロンと同様に生体内利用率が96~100%であることである。

米国においては、本剤が1日1回投与で臨床開発されるにあたり、その根拠としてラットを用いた実験で、異なる投与回数による薬物動態と治療効果の相関が検討された。すなわち、80 mg/kg 1日1回投与群、40 mg/kg 1日2回投与群、20 mg/kg 1日4回投与群というAUCが同等の3群間での治療効果を比較検討したところ、A群が有意にすぐれ、B群、C群は同等の治療効果を示した。

これらの結果などから、本剤には peak 血中濃度/MIC

比に breakpoint が存在し、これを越えた場合には優れた効果を発揮することが判明した。

また、臨床的にも、本剤 500 mg 1日1回投与による治療効果と薬物動態の関係を明らかにするため、米国22施設の272例を対象とした prospective study が行われ、臨床効果および細菌学的効果が評価された。臨床効果は有効率95%であり、菌消失率は96%であった。モデルを構築して検討した結果、peak 血中濃度/MIC比が臨床効果および細菌学的効果とに影響をおよぼす因子であることが判明し、その breakpoint 値は12:1であった。

以上、LVFX-IV は薬物動態と治療効果には明確な相関がみられ、高用量 (500 mg) 1日1回投与は理論的にも有効な投与方法である。

【シンポジウム II】

臨床治験—そのグローバル性と実際—

司会の言葉

守殿 貞夫

神戸大学医学部泌尿器科

新しい医薬品の開発臨床試験は、医療関係者にとって恒久的な使命のひとつであるといつてよいであろう。

より科学的、倫理的にレベルの高い治験を実施する指針としての新 GCP の本格施行から 1 年あまりが経過した。しかし、現実にはわが国における抗菌薬開発治験は、数年前までの活発な時期に比し、明らかに停滞しているといわざるを得ない。

各種の産業分野で、グローバル化が唱えられ、医薬の世界でも、世界戦略を生き抜く製品でなければ、今後は開発価値が認められない時代に突入してきているという背景も、そこにはある。

このような状況の中で、大きな潮流として、日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議 (ICH) の検討を経て、98 年 8 月に厚生省よりブリッジング試験についての通達が出され、時代は外国臨床試験データ外挿の方法論であるブリッジングに大きく傾きかけているという情勢でもある。

しかし、ひとくちにブリッジング試験といっても、欧米とわが国の疾患概念の相違、評価基準の差異、民族的要因などの問題がその前に立ちだかる可能性があり、また、これら試験も新 GCP の枠内で行われることに変わりはない。

本シンポジウムでは、まず厚生省の平井俊樹先生に、規制側からの提言として、より良い治験遂行のための留意点を幅広く述べていただいた。次に、藤沢薬品の大保同先生に開発企業のグローバル開発に対する考え方を通して、治験進行が欧米で速い背景などを自社製品での経験から解説願った。臨床サイドの報告として、神戸大泌尿器科の荒川創一先生には、尿路感染症領域では、患者選択基準、評価基準ともすでに ICH がかなり進んでいるので、ブリッジング試験のよいモデルとなる可能性があること、一方、神奈川県立循環器呼吸器病センターの小田切繁樹先生には、呼吸器感染症のブリッジング試験では、特に慢性気管支炎の疾患概念に開きがあり、評価時期にも問題があることなどの指摘とともに、今後、欧米の試験デザインとたがいに歩み寄っていくポイントにも言及していただいた。

総合討論では以下のような意見が交わされた。ブリッ

ング試験で、グローバルなデザインでの治験を日米欧同時進行で進める際に、少しでも日本の意見が通り、その考え方が生かされるためには、日本発の優れた抗菌薬がどんどん出てくる必要があるであろう。空洞化を避けるには、グローバル化の流れをうまく利用して、日米欧でやりやすい、まとめやすいデータをおたがいに分担して成績をまとめていってはどうか。日本で治験を促進するための方法論として、治験協力費の支給、サービス面での改善、治験コーディネーターの有効活用などを検討・推進するべきではないか。

今後、ブリッジング試験のあり方が確立され、わが国のオリジナル薬でも、海外での開発が並行するのであればなおのこと、わが国の国内治験体制の再整備を急務とすべきであるというのが、本シンポジウムの結論と考えている。

なお、今般厚生省から出された「治験を円滑に推進するための検討会」報告書を付録として掲載させていただいた。

治験を円滑に推進するために

平井 俊樹

厚生省

私のバックグラウンドは薬剤師です。現在、医薬品の承認審査は、厚生省の審査管理課が全体の調整をしています。皆さんご存じのように医薬品医療機器審査センターがちょうど 2 年前にできまして、そこで審査をやっています。それからデータの信頼性調査の仕事と治験の指導相談を医薬品機構で行っています。この 3 者が協力して迅速で厳格な審査をめざしております。

私は全体の管理が仕事ですので、抗菌剤の臨床をやっているわけではありませんし、細かい専門的なことはわかりません。

ここ 1 年間くらいは低用量ピルの承認の答申を薬事審議会からいただく仕事で大変苦労していました。

座長にもさきほどお断りいただきましたが、きょう私が申し上げた話がすべて今後のことをバインディングすることになりますと十分な話もできないかと思えますので、部分的に私個人の意見も含めまして、現在われわれのところではどんなことが行われているか、将来こんなことになるのではないかなと思われような考えの一部をご紹介します。

新薬の承認申請の審査は、その作業としては膨大な何千ページもの書類を読んで判断することです。したがって、その書類はしっかり作られていなければいけない。その書類を見て医薬品の性能と、いうか、化合物の作用と、いうか医薬品としての価値を評価します。

その時に問題になるのは基本的な方針で、今年の4月8日に基本的な考え方を示す通知を出しております。そのポイントは、倫理性、科学性、信頼性、これが確保された新薬の承認申請データを出していただきたい。だいたい感じはわかるかと思うのですが、では、どのくらい倫理的で、具体的にどうすればいいのか、どのくらい科学的でどうなのかというようなことが実際の問題になってきます。具体的にはケースバイケースということになりますが、基本ができていれば、それが外国のデータであろうと日本のデータであろうと、それなりに使うことができます。

グローバルという話が出てきましたが、医薬品という物は、抗生物質に限らず、地球上で広く使われるわけで、完全にグローバルな商品です。ところが、それを使う医療は世界共通ではありません、日本は世界で2番目のマーケットだと言われていますが、医療というのはやはりカルチャーですね。われわれのカルチャーでありまして、実際にはローカルなもの。ローカルというのは、欧米と違うカルチャーの上で日本の医療は行われている。したがって同じ「物」である医薬品が、同じルールでそのまま導入されてうまくいくとは限らない。ここにギャップがあるわけです。これをどう処理していくかが、臨床試験のやり方であり、ブリッジングの1つの目標ということになると思います。

抗菌薬の分野は、私はそれほど詳しいわけではありませんけれども、原理的にはわりあいはっきりしたものです。ガイドラインも通知で出しておりますので、薬にいろいろな薬効分野がありますけれども、その中では比較的問題が少ない領域ではないかと思っています。

ところが、実際に国内で臨床試験をしてみますと外国で出ているのと同じ結果が出ない。外国では有効だと出ているのですが、日本では出ない。あるいは用量相関がうまく出てこない。標準薬と同等性、あるいは非劣性を検証しようと思って試験をするわけですが、なかなかうまくいかない。

現在、審査センターにおいて審査というのは審査チームと薬事審議会の先生方で行われるわけです。抗菌剤における審査のポイントは、MIC、必要な血中濃度、あるいは組織中の濃度が、抗菌活性が十分得られるだけ出ているかどうか。ブリッジングテストの場合には外国でも、日本でも同じような濃度になっているかどうか。薬物動態が外国データと日本でのデータと似ているかどうか。実際に日本人における用量の検討をしてみたいので、至適な用量が得られているかどうか。

欧米人は体が大きいから日本人は8割けだと言われているのですけれども、欧米人と同じ用量でいいのではないかと、いう薬効分野もあります。私もよくわからないのですが、どうも抗菌薬は下痢などの副作用が出るのを嫌って、欧米より少な目に使うケースが多いようです。

さらに感染症については、疾病の名称が外国と同じであっても本当に同じ菌で起こっているのか、あるいは耐性のパターンというものが違うのではないかと、いうような問題があるわけで、こういったものをよくとらえて開発を進めることが重要だろうと思われまます。

投与量を外国と同じにしたほうがいいのか変えたほうがいいのかという課題があるわけです。それから、菌の感受性についても厚生省でも調査をしておりますけれども、何年かたてば変わってくるので、5年前の感受性と今の感受性とでずいぶん違うわけです。それをどう折り込んでいくかという問題があります。

そのほかに、これも私は聞いた話ですので正確には知りませんが、特に診断、あるいは治療の基本的な考え方が日本と海外では違うのではないだろうか。欧米ではできるだけ高用量の抗菌剤を何とか耐えられるだけ使って、できるだけ短期に治療をしまおうという考え方がそうです。

日本ではできるだけ副作用が出ないように低用量で使って、どうしても必要なら高用量にする、このような基本的な使い方の違いというものがあると聞いております。

実際に皆様方が臨床試験を行うときに、感染症という病気だけを持っていて、他に病気のない患者さんだけが集まればいいわけですが、実際には肝臓が悪い、あるいは脳梗塞の後遺症を持っている方で感染症を持っている患者さんなどが来られる。そういった患者さんの他の疾病からくる影響をどうプロトコールに反映させていくか。

それから、菌を陰性化させるとか症状をよくするか、治療の目標をどこに置くか。つまり、評価をする場合のエンドポイントを選ばなければならない。このへんも慎重に行っていただく必要がある。こういったことをよく考えて試験のデザインを組み立てなければいけないと思います。

また解析するときには、ただたんに統計的な解析をすればいいということではなく、十分こういったファクターを加味した解析方法を考えなければいけない。

基本的にはスポンサーが臨床試験をするときの主体でありまして、スポンサーである企業の方が医学の専門家とよく相談してデザインを決めていただくものだと思います。

医薬品機構においては治験相談という窓口を開いておりますので、そのプランの考え方が適切かどうかということの相談に応じるようにしています。

ただ、機構の申し上げた意見が必ずしも治験担当医師にいつも正しく伝わっているとは限らない。そこで誤解が生ずることもあるようです。機構の相談には「相談記録」という文書があります。相談記録というのは、ある薬の治験相談を受けて、それについて機構が意見を述べた内容を文書で記録したものです。これ自体は企業秘密のもので、われわれの方から外へ出すことは一切ありませんが、企業の方は自分の物として持っておられるので、企業の相談に乗られるドクターにおかれましては、機構がどんなことを言っているかは文書を見て確認して下さい。機構がこう言っているということを伝え聞かれると、ニュアンスが変わって誤解を招くことがあります。

日本人が慣れていないものの1つに、契約というのがあります。informed consentもそうなのですが、それ以外にも治験施設との契約などいろいろな契約を必要とします。先生がケースカードを書いて下さいということをお願いされて、それをお受けするという「契約」もやっているのです。ところが日本的な習慣でいくと、自分で判断して決めて、それをきちんと守ることがなかなかうまくいかない。このへんが、治験が日本でうまくいかない理由だと思います。正確な記録をとっておくことが大切です。カルテを見せていただくとききちんと書いてないというような場合もあるわけで、カルテは開示しても大丈夫なくらい観察したことをしっかりと書いておいていただきたいと思っております。

治験でなくて日常の治療における薬の使い方として、ここに来られている方にはないと思いますけれども、漫然と使っていることはないか。効果が出た、あるいは出なければ使うのをやめて、その先のことを考えていただいているか。本当に効いているかどうかということを一例ごとにきちんと評価してもらっているだろうか。

それからもう1つ、厚生省の安全対策課で行っております。副作用とか有害事象を見つけれられた場合には自発報告ということで、ドクターから企業または厚生省に直接、有害事象の報告をしていただくようお願いしています。これをいつもきちんと行っていたらどうか。

努力義務ということでお願いしているのですけれども、これが十分来ていないわけです。もし、日本のドクターみんながこれをめいっぱいやっていたら多分、安全対策課は報告書で埋まってしまうはずなのですが、まだすき間があるようです。ふだんこういうことをやりつけているという習慣の上で治験を行うことが、治験がうまくいく重要な要素だと思います。

最終的に、ブリッジにおいては国内と海外の違いを明らかにして、その点を十分折り込んで仕事をするのが大事であると申し上げたいと思います。

ここから先は新GCPのことですが、新しいGCPのことは皆さんすでにご存じの通りです。

治験がうまくいくように環境の整備をしていくわけですが、アンケートをしましたところ、新GCPですでにモニタリングを受けた経験のある先生がどのくらいいるか、800人ほどの先生のアンケートですが、いままでにモニタリングを受けたことのある先生が約40%、約60%の先生はまだモニタリングを受けていないということで、まだ新しいGCPに全体がなじんでいないようです。

モニタリングなどを受けていますと、ドクターがモニターの手をされているわけですが、非常に時間をとられて困るという状況で、このへんで治験コーディネーターが十分活躍してほしいところです。

そのほかにも厚生省としましては現在、治験の推進の検討会を行う、講習会、一般への普及のためのビデオ作成などの作業を進めているところです。治験を進めるための環境整備にも努力をしております、このへんの成果が上がってくれば今後、大いに進むのではないかと期待しているところです。

(付録の「治験を推進するための検討会」報告書をお読みください)

治験依頼者の立場から国内研究開発型企業が欧米での臨床試験を志向する背景と実施面での問題点

大保 同
藤沢薬品工業

国内の研究開発型企業の海外での開発業務が盛んと伝えられるなか、本日の「臨床試験—そのグローバル性と実際」はまことに的を得たテーマである。私は米国・欧州で私ども藤沢薬品がみずから手で免疫抑制剤FK506すなわちPrograf®(タクロリムス)と現在進めているいくつかのプロジェクトで経験したことを総論的に話し、その問題点と若干の提言を行って私の務めをはたしたいと思う。

最近ICHも進展しE5も合意に至った。そのなかで日本および海外オリジナル品の本邦での臨床開発の選択肢を表1に示した。もちろんこれ以外にいくつかの選択肢はあるが、今回は表1の1-1)の日本オリジナル品で自社/自社グループで日・米・欧同時開発する場合に焦点を合わせての話にしてみたい。

国内外の研究開発志向型医薬品企業はICHの基本理念「新医薬品の研究開発を促進し、もって“優れた”新医薬品をより早く患者の手元に届ける」ことにある(表2)。これはそのまま医薬品企業の経営理念にも通じる。そしてこの「優れた医薬品」は技術革新のできる研究開発志向型医薬品企業ないしベンチャー企業に期待され、かつ課せられた使命であると言って過言ではない。

表1 ICH E5 導入後に考えられる臨床開発の選択肢

1. 日本オリジナル開発品
 - 1) 自社/自社グループによる日・米・欧同時開発
 - 2) 米国ないし欧州で先行しある段階から日本でも開発に着手
 - 3) 日本である段階まで開発を進めた後国外企業へ導出
2. 米国ないし欧州オリジナル開発品
 - 1) 自社/自社グループによる日・米・欧同時開発(?)
 - 2) 後期段階の開発品の本国における自社開発が国内企業への導出
 - 3) 既市販品の日本における自社開発が国内企業への導出

表2 国内外の研究開発志向型医薬品企業に期待されていること

- ICHの基本理念「新医薬品の研究開発を促進し、もって“優れた”新医薬品をより早く患者の手に届ける」に集約される
- 厚生省特定の難病40疾患を含め、従来の治療(薬剤治療を含む)では充足されない疾患は多数ある。こういった疾患の解決は研究開発志向型医薬品企業に期待され、課せられた使命でもある

最近21世紀の日本の産業政策論が多くの場面で議論提言され、現実動き出している。表3-1に政府・行政がらみの動きを主に示した。

各界から提言されている共通点は“医薬品を含むバイオテクノロジー関連分野は21世紀の日本を支えるリーディング産業”への期待表明であり、われわれ医薬品企業に席を置く者には志気の高揚と責任の重さを与えるものである。

主として研究開発型製薬企業で、国内で企業活動を行っている国内外製薬企業90社弱から構成される日本製薬工業協会の永山会長も「医薬品産業の生産規模は対GDP比で1.2%と大きくはないが、付加価値は38.1%と主要製造業でもトップであり規模としては小さくとも社会に与える影響が非常に大きく、これが(医薬品産業を)産業立国とするバックボーン」とされているが、まったく同感である。

表3-2は本年1月第1週に「週聞東洋経済」に掲載された記事から引用した。国内製薬企業10社について「2002年に勝ち残る企業の条件/海外市場と研究開発が明暗を分ける?」との標題で'98年度の各社の主要業績数値を予測している。

すでに各社の'98年度決算は確定・公表されているので、この表の数値は現時点では正確なものではないが、トレンドは出ている。特に連結海外比率と研究開発費率に注目してみたい。

最近の医療費抑制策ないしこれまで国内企業が提携してきた海外企業のtakeoverもあり、企業の国内売り上げは減少傾向にある。しかし、世界の医薬品市場の比率がざっと米国4、欧州3、日本2、その他1となっているなか、まずはホームマーケットの対前年比で相応の売り上げ増があつての連結海外売り上げ比率で約50%はないと勝ち残ってはいけけないのでは、と個人的には思う。

一方研究開発費率であるが、企業ごとの背景が異なるので対売り上げ比率で高い/低いを論じてあまり意味

表3-1 21世紀に日本が生き残るための国策としての医薬品産業

- 産業再生計画骨子(案)閣議決定('98.9)
- 産業再生計画('99.1)
- 経済戦略会議最終答申('99.2.26)
- 第三次産業競争力会議('99.3.29)
- 日本製薬工業協会の上策
- その他各種民間調査機関からの報告

いずれも医薬品を含むバイオテクノロジー関連分野を21世紀のリーディング産業へ

表3-2 21世紀に日本が生き残るための国策としての医薬品産業

2002年に勝ち残る企業の条件/海外市場と研究開発が明暗を分ける?-

	国内売上高	連結海外比率(%)	研究開発費	研究開発費率(%)
武田薬品	6,340	22.1	760	12.0
三共	4,630	19.4	560	12.1
山之内製薬	2,800	40.4	420	15.2
第一製薬	2,350	14.1	319	13.6
イーザイ	2,280	16.7	410	18.0
塩野義製薬	2,090	10未満	251	12.0
藤沢薬品	1,970	28.9	335	17.0
川辺製薬	1,826	13.8	204	11.2
吉富製薬	1,770	10未満	178	10.1
中外製薬	1,660	10.8	337	20.3

(注) 単位は億円。上場医療用医薬品企業上位10社。連結海外比率は直近実績。ほかは'98年度予想ベース(通関東洋経済1998.12.26~1999.1.2)

のないことであるが、その絶対金額をみるとトップの武田薬品でざっと年間800億円である。

一方米国の大手10社の平均は'97年度の数字であるが約1,700億円であるので、国内企業が同じやり方では立ち向えるわけもなく、その意味で各企業の研究戦略が問われる所以である。ビジネスとしてのM&A(Merger and Acquisition)も盛んに論じられているが、本日の論点ではないのであえて言及はしない。

以上のことを背景に、国内の研究開発志向型医薬品企業の立場からということ、いくつかの考えを述べてみる(表4)。

まずは新しく出てくる医薬品は革新的、innovativeあるいはそれに近いものでないと生き残れないことは、企業自身が一番強く認識している。そのため従来にも増して膨大なR&D費の投入とそれに見合う早期の回収が再投資という観点から不可欠と考えられる。

次に特許について若干触れるが、昨年秋の製薬協加盟各社のアンケート集計の結果から、本邦においては実質的な特許保護期間は10年を割っているとの事実がある。この数字は従来のゾロ新を含めての数字であり、革新的な医薬品となるとさらに開発期間が延長するので、この保護期間はさらに短くなるのではという危惧を各企業が抱いている。

したがって製品の上市は日・米・欧はほぼ同時であることが企業戦略とならざるを得なくなってくる。

一方、現時点では革新性を秘めていると考えられる研

表4 国内の研究開発志向型医薬品企業の立場から

- “革新的”ないし“より革新的”な医薬品の創生が生き残りに必須。このためには、従来にも増して膨大な R&D 費の投入とそれに見合う早期の回収が不可欠
- 日本における医薬品の実質的許保護期間は 10 年弱。革新的新薬の創生と開発はさらなる時間を要し、この保護期間はさらに短くなる？
- 製品上市は日・米・欧はほぼ同時であることが企業戦略
- 現時点では革新的になり得ると考えられる研究・開発テーマはほとんどが国内外企業との競合にあり、スピードがすべてを支配
- その意味で日本の治験の環境整備は重要課題
- 開発期間を短縮するための戦略はボーダレス。開発品特性を早く見極める適切な研究者は誰かが課題。本邦で治験環境が欧米と同じになったとしても基本的にこの考えは変わらない
- 日本発革新的医薬品になる potential を秘めた開発品は日本の科学技術の振興および知的財産の厚みを増す上で日本の initiative 取得が望まれる

究・開発テーマもほとんどが国内外企業との競合状態にあり、スピードがすべてということになっている。その意味で日本の治験環境整備の遅れはきわめて重要課題と捉えている。

すべての製薬企業にとって開発期間の短縮は最重要課題であり、そのための戦略はボーダレスとなりつつある。開発品特性を早く見極める適切な研究者はだれか、本邦での治験環境が欧米並みに改善されたとしても基本的にこの考えは変わらないと思われる。

しかしながら、日本オリジナルの革新性を秘めていると考えられる開発品は日本の科学技術の振興および知的財産の厚みを増す上で日本の研究者に initiative をとって欲しいというのが日本企業の本音ではあろう。

最近、国内の研究開発型医薬品企業が海外での開発を国内と同時に、あるいは先行して行うケースが増えてきた。特に米国に集中している。なぜ米国に集中するのかその理由を表5にまとめてみた。

まず臨床試験を大きく探索臨床試験、検証試験、市販後試験の3つに分けて述べる。

まずは探索臨床試験である。この段階では患者、研究者および企業にとってリスクを最小にすることを心がけるが、感染症、癌領域などを除き一般的にはプラセボを含む二重盲検試験までは通常行われる。その意味で試験実施の面からの困難さを伴うプラセボ投与ないし biopsy を必要とする試験などは、米国の方が同意のとりやすさも含め実施しやすい状況にある。

また最近、proof of concept という言葉が使われている。簡単に言えば患者で行うヒトスクリーニング試験である。たとえば抗喘息薬の誘発試験などがあり、有効性、安全性、速効性がどうかを探索的に行うといったものである。これらの試験は現行の日本の治験環境ではかなり難しく、今後の課題であろう。

次に検証試験である。この種の試験でもプラセボ使用の問題、第Ⅱ相段階の用量検討試験で標的用量が明確にし得なかった場合、第Ⅲ相の二重盲検試験で複数用量の

表5 海外特に米国で臨床試験を行う背景

1. 探索臨床試験 (Exploratory Therapeutic Study, 主として第Ⅱ相)
 - この段階では患者、臨床研究医および企業にとってリスクとムダを極小にするために患者数は少ないほどよい。しかし一般的にはプラセボを含む無作為二重盲検試験による成績までは必要
 - 臨床試験実施の面からの困難さ
 - プラセボ投与
 - ある種の評価方法 (biopsy など)
 - Proof of concept という考え
 - 欧米を中心に広がりを見せているが、日本では今後の課題
 2. 検証試験 (Confirmatory Therapeutic Study, 主として第Ⅲ相)
 - プラセボ投与が容易
 - 実薬群に複数用量を含めることが容易
 - 多施設試験でのデータの信頼性
 - [施設 (評価者) 間の信頼性確保/施設当りの例数など]
 3. 市販後試験 (主として第3.5相~第Ⅳ相)
 - 薬剤の臨床的特性 (positioning) を検証する大規模試験の早期開始が可
 - 究極的な endpoint (生命予後, QOL 改善など) をみる大規模試験を早期に行える基盤と風土がある
 - 他剤との併用投与による治療効果の増大ないし副作用軽減の可能性など経済性を含め、標準治療を早期に確立しようとする基盤と風土がある
- これらの臨床試験を FDA との合意 (PreIND, End of Phase II, PreNDA) のもと早期に実施し得る

実薬を含めることが可能である。

また多施設試験での試験の質に関する問題であるが、永い歴史もあって評価者間の信頼性確保の training が進んでいること、施設当たりの患者数が多いことはよく知られた事実である。

最後に市販後試験に触れる。正確には第Ⅲ相試験段階からはじめることもできる試験、すなわち第3.5相試験も含めての意であるが、主として薬剤の臨床的特性を見る大規模試験ということに焦点を絞ってみる。開発段階では検討し得なかった究極的な endpoint (生命予後, QOL 改善など) をみる大規模試験、また標準治療確立のための他剤との組み合わせ試験などを FDA と相談しながら早期に行える点が、承認後でないと行えない日本との違いであり、また、こうした市販後試験が受け入れやすい風土にある点も日本企業には魅力である。日本オリジナルの開発品を日・米・欧でほぼ同時に開発を進めようとするときの標準的スケジュールを模式的に図1に示した。

試験期間 (実線部分) は段階を示しているだけで誤解のないように願いたい。たとえば日本での PⅡB にかかる期間が米国の PⅢ とほぼ同じという意味はないということである。

さて、日本では通常国内のみで開発を行うときはここに示す手順にしたがって行われる。

米国では第Ⅰ相試験で MTD (maximum tolerated dose, 最大耐用量) を求めることもあって、第Ⅰ相試験後すぐに第Ⅱ相二重盲検試験に入ることが多いということ、またその試験データが欧州にも適用でき、申請手

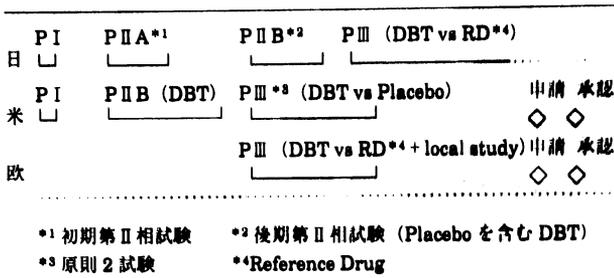


図1 日本発開発候補品を日・米・欧にて同時に自社/自社グループで開発する場合の模式的標準スケジュール

順として欧州では第Ⅲ相二重盲検試験だけを行えばいいということになる。その結果すべて順調にいけば理論的には米国と欧州では日本より承認が早く取れる可能性があることを示している。

ここで欧州では米国での第Ⅲ相二重盲検試験を外挿できないかということも考えられるが、欧州は基本的に日本と同様に実薬を対照薬として求められることから、プラセボを対照薬とする米国のデータを利用はできるがすべてではない。

また、欧州では統合欧州とはいえ文化・考えの異なる国々の集まりであり、各国の専門家による相応の臨床試験が規制の枠を超えて必要というのが現実のようである。

日本オリジナル開発品を日・米・欧にて同時開発する場合に遭遇する、いや遭遇した問題点とそこからの提言といったものを8項目ほど表6に示した。

特に1については重要である。対象の診断基準、重症度、基礎治療に対する考え、また評価方法では投与期間、endpoint、評価基準の違いで日本と欧米の試験成績のbridgingが現実にはきわめて難しいということである。また、薬事規制に関してであるが、国内外同時開発では毒性・副作用の安全性以外にも多くのことがリスクとして発生する。そのなかでも中心は薬事規制要件で、同じ事象に対しても規制当局の実際運用面での考えの違いがあり、その対応に苦慮することはしばしばである。

欧米では現地CROに治験を委託することはもちろん可能であるが、専門性、実績、契約内容をよく吟味して慎重な選択が望まれる。契約後も密なるcommunicationとmonitoringが必要であることを身をもって経験した。

最後にこれまで述べてきたことをむすびとしてまとめた。まずは1の革新的な、あるいはそれに近い可能性を期待させる開発品であることが大前提ということを確認したい。

3の現地での日本企業自身の各種インフラ整備も欠かせず、5番目のすなわちbridgingによって開発の効率性とスピードアップは理論上は図れるが、用法・用量の整合性を含めて現実には多くの課題があり、その中心的

表6 日本発開発品を日・米・欧にて同時開発する場合に遭遇する問題点と提言

1. 対象 (診断基準, 重症度, 基礎治療など) および評価方法 (投与期間, endpoint, 評価基準など) の違いが日本と欧米の試験成績のbridgingを現実にはきわめて難しくしている
2. 多施設試験の場合の評価手技の標準化 (interrator's reliability) への取り組み方
3. 上記1および2の問題点を極小にするためにも当該プロジェクトの対象疾患および治験に対するexpertiseを有する医学専門家第I相試験から第IV相試験までinvolveすること
4. 開発品の国内外同時開発においては副作用以外にもあらゆる出来事がリスク。それが(当初の意図に反し)開発期間を延長することはしばしば。そしてその中心は薬事規制要件。同じ規制でもその実際運用面で当局の考えが違えば厳しさは異なる
5. ICH E5で臨床データの共用が認められても、それがあまり意味を持たないことがある。たとえば第Ⅲ相試験(二重盲検試験)における対照薬は米国でプラセボが、日本と欧州では実薬が標準薬として要求されるケースが多い(ICH E10での議論)。標準薬としての実薬が日本と欧州で違うこともしばしば
6. 用法用量など対象疾患が同じであれば、三極(日・米・欧)で整合性がとれるよう第Ⅲ相試験開始のタイミングを調整(遅らせる)しておく必要も出てくる
7. 欧米では現地CROに治験を委託することは可能だが、CROの選択には十分な検討を。またCROとのcommunicationとmonitoringは密に
8. 日・米・欧の企業グループ内のADR報告対応と企業トータルとしての規制当局対応のためのシステムは特に重要

むすび

1. 患者と臨床医にincentiveを付与する魅力(革新性)ある開発品であること
2. そのような開発品について企業はより早い開発と世界上市をめざす最速戦略投資の早期回収を考える
3. 海外特に米国での臨床試験は開発スケジュールのスピードアップには有用だが対応する各種インフラ整備は絶対欠かせない
4. 新しいメカニズム(仮説)でスクリーニングされ創生された日本発開発品で探索的意味合いの強い臨床試験は本来日本で検討されることが望ましく、効率的である。しかし「迅速性」の観点からいままの治験環境では…?
5. 日本発開発品の海外での開発、なかでも日・米・欧の三極同時開発を実施する場合三極データのbridgingによって開発の効率性とスピードアップは理論上図れるが、整合性のある用法・用量設定を中心に現実には多くの課題がある
6. ICH E5によって臨床データの相互利用が可という概念は確立したが、これをより実効的なものにするため診断基準・評価方法の疾患別原則的指針の検討が学会/行政レベルに切に望まれる

課題は次の6に述べる診断基準・評価方法である。

欧・米・本邦と現実にはそれぞれの治療哲学があり難しいことではあるが、可能な限り疾患別に科学的かつ行政的(承認)に許容される最低限の原則的指針というのが学会・当局間でグローバルレベルで今後検討されることが切に望まれる。

最後に、国内企業による日本発オリジナル品の本格的グローバル開発がこの1~2年で急速に進展し、これら企業の成功例、難渋した経験例も積み重ねられてくるであろう。小林会長および守殿教授によって企画されたこのシンポジウムはまことに時機を得たものではあるが、さらに大切なことは2~3年後に再度同様の企画のシン

ポジウムが開かれ、より実質的な討議を経て日本全体の臨床開発のあり方に進展があればと願うものである。

複雑性尿路感染症におけるブリッジング試験のあり方について

荒川 創一

神戸大学医学部泌尿器科

1. はじめに

ブリッジング試験とは、外国臨床データを新地域に外挿するために、新地域で実施される補完的な試験をいう。主に用量反応性（有効性、安全性）について海外データとの類似性を検証するものとされるが、外国データの内容、体内動態の一致性などによっては、オープンスタディも選択しうると考えられる。このようなブリッジング試験がわが国に導入されるに至るには、1998年に厚生省から通達されたいわゆるICHガイドラインが契機となっており、臨床データの国際的な重複を最小限にし、新地域における外国臨床データの受け入れを促進するための規制上の方策が制定されたという背景がある。

本シンポジウムでは、複雑性尿路感染症を対象としたブリッジング試験の実際とその課題について解説した。

2. 複雑性尿路感染症におけるブリッジング試験設定の背景

上述したように、ブリッジング試験は海外データに対する補完的試験であることから、その対象患者の選択基準および評価基準が類似していることが望まれる。しかし、現実には欧米と日本では、過去の臨床治験においては、これら基準がかなり異なっており、両者の成績を単純に比較できない問題点が指摘されてきた。尿路感染症領域でも、UTI薬効評価基準第3版（以下、UTI第3版とする）においては、このことが否定できない点が多く挙げられる。日本化学療法学会では、このことに鑑み、河田幸道委員長のもとで、UTI薬効評価基準第4版暫定案（以下、UTI第4版とする）がすでに作成され、1996年に発刊されている。本UTI第4版は、ICHを広く考慮して、欧米の基準すなわち具体的にはFDAガイドラインに歩み寄った内容となっており、これに則った試験を行えば、ブリッジング試験の目的にかなうデータが得られることが期待される。

さて、このような前提に立ってブリッジング試験のデザインを考案する場合に、比較試験のスタイルをとるか、オープン試験とするかは、議論の分かれるところである。一般的に、対照薬を設定しての比較試験では、より客観的に、新規当該薬の有効性を評価できるといえる。しかし、先行している欧米での臨床試験データの蓄積度が相当に高い場合、特に、当該対象疾患（この場合、複雑性尿路感染症）において複数の比較試験がすでに

に実施されているか、進行中であるならば、あえて同様の比較試験をわが国でも平行させる意味は疑問である。比較試験では、対照薬の準備など手続き上の時間がかなりかかり、結論を導くのに相当数の症例を集積する必要があり、外国臨床データの受け入れを促進することを主眼とするブリッジング試験本来の目的に逆行しないとも限らない。ただし、オープン試験を採用する前提として、用量と投薬期間の設定根拠を明白にしておくことがきわめて重要であることは論を待たない。もっとも理想的には、当該薬の薬別動態が欧米人と日本人とで類似し、しかもわが国と欧米とで、臨床分離株に対するそのMIC分布も類似するといった成績が得られれば、同一の用量、投薬期間でのオープン試験が企画できることになる。この点で、いわゆる民族的要因が重要であり、抗菌薬の場合、その体内動態において、たんに血中および尿中濃度推移のみならず、代謝産物や食事の影響といった点なども検討しておく必要がある。

3. 患者選択基準

わが国のUTI第4版（表1）では、複雑性尿路感染症の選択基準として、まず、尿路に基礎疾患を有するものとし、原則として尿路感染症症状のあるものとするのが規定されているが、症状のないものも採用し、層別解析することとしている。膿尿に関しては、計算盤法で定量的記載とし、欧米の方法を採用している。尿中細菌数については、男性中間尿および女性カテーテル尿では 10^4 CFU/ml以上すなわら、 10^4 CFU/mlも採用できることになっている。

一方、FDAガイドライン（表2）では、感染症状と基礎疾患を必須とし、菌数についてはどのような対象であっても 10^5 CFU/ml以上が必要で、膿尿の規定は記載されていない。また、FDAガイドラインにおける基礎疾患（表3）は、日本の基準とほぼ同様の内容であるが、内因性腎疾患による窒素血症という項目のみは、わが国の基準では採用されていないものである。

実際に欧米で新規抗菌薬が開発される際の複雑性尿路感染症の患者選択基準は、上記FDAガイドラインを基本に、基礎疾患（尿路の機能的・器質的基礎疾患または

表1 複雑性尿路感染症の患者選択基準
—日本のUTI薬効評価基準第4版暫定案—

1. 尿路に基礎疾患を有する尿路感染症
2. 発熱/排尿痛/尿意切迫感/頻尿/下腹部痛/側腹痛/悪寒/CVA圧痛などの症状を有する
3. 膿尿: ≥ 10 WBCs/mm³
4. 菌数: $\geq 10^4$ CFU/ml
(男性中間尿, 女性カテーテル尿)
 $\geq 10^5$ CFU/ml
(女性中間尿)
5. 菌種: 疾患に関与しない菌種のみが分離された症例は除く
6. 腸管利用尿路変向術後症例, 前立腺炎に罹患またはその1年以内の既往症例は除く

表2 複雑性尿路感染症の患者選択基準
—FDA ガイドライン—

1. 発熱/悪寒/側腹部痛/CVA 圧痛/悪心/嘔吐
2. 基礎疾患を有する
3. 中間尿培養検査: 陽性
≥10⁶CFU/ml
4. 被験薬および対照薬に対する *in vitro* 感受性試験

表3 FDA ガイドラインにおける基礎疾患

- ① カテーテルの留置
- ② 排尿後の残尿 (100 ml 以上)
- ③ 神経因性膀胱
- ④ 腎石症, 腫瘍, 線維症による閉塞性尿路疾患
- ⑤ 内因性腎疾患による窒素血症
- ⑥ 良性前立腺肥大による尿閉

表4 欧米での患者選択基準における基礎疾患と複雑性要因 (実例)

尿路の機能的・器質的基礎疾患

- ① カテーテルの留置や断続的なカテーテルの使用
- ② 排尿後の残尿 (100 ml 以上)
- ③ 膀胱部閉塞症や結石などによる閉塞性尿路疾患
- ④ 膀胱尿管逆流症や尿路変更術を含む他の泌尿器学的異常
- ⑤ 尿路構造異常がなく, 内因性腎疾患による BUN の増加
- ⑥ 膀胱排出能や膀胱・前立腺部尿道の内圧曲線に影響を与える機能的・神経因性排尿障害

複雑性要因:

- ① 尿路結石症
- ② インスリンまたは経口剤による治療を必要とする糖尿病
- ③ 免疫不全患者 (HIV 陽性で CD4 数が 500 cells/mm³ 未満の患者, 全身性副腎皮質ステロイド (プレドニゾン換算 10 mg/日以上) の投与を受けている患者)
- ④ 男性

複雑性要因) の部分をそれぞれ独自に敷衍しているのが通常であり, 表4にその1例を示す。上述したように, わが国の UTI 第4版は, 本質的には FDA ガイドラインを踏襲したものであることから, 本基準の患者条件により対象を選択することとし, その際, なるべく欧米のプロトコールに規定されている尿路基礎疾患・複雑性要因に合致する症例をエントリーすることにすれば, これら合致症例の成績の解析から, 欧米で先行, 実施された当該薬の治験データの日本人への外挿性を検討できることになる。その際に, 尿中菌数 10⁶CFU/ml 以上という条件が付帯する。

なお, UTI 第4版では, 尿路感染症状のないものも採用するとしているが, ブリッジング試験においては, 海外データと同一土俵での検討という点が主眼であることから, 尿路感染症状は必須と規定した方がムダがなく合目的となる。

4. 評価項目と時期および評価方法 (表5)

有効性についての主要評価項目は, 投与終了5~9日後における細菌学的効果である。その際, 投与開始時の尿中菌数が 10⁶CFU/ml 以上であった原因菌が, 投与終了5~9日後に 10⁶CFU/ml 未満に減少した場合を菌消失, 10⁶CFU/ml 以上存続した場合を菌存続とする。こ

表5 評価項目と時期
—10日間投薬例—

有効性

複雑性尿路感染症に対する細菌学的効果および臨床効果

主要評価項目

投与終了5~9日後 (15~19日目) における細菌学的効果

副次的評価項目

- ・投与8日目における細菌学的効果
- ・投与終了4~6週後における細菌学的効果
- ・投与8日目および投与終了5~9日後 (15~19日目) における臨床効果
- ・投与終了4~6週後における臨床効果
- 「UTI 基準」にもとづく判定・評価 (投与8日目および投与終了5~9日後 (15~19日目))
- ・膿尿に対する効果
- ・細菌尿に対する効果
- ・総合臨床評価
- ・細菌学的効果

安全性

有害事象

薬物動態

ポピュレーションファーマコキネティクス (母集団薬物動態)

の細菌学的効果における有効とは, 菌消失ししかも重複感染 (原因菌以外の菌が症状や症候を伴って 10⁶CFU/ml 以上出現した場合) のないものをいい, 無効とは, 菌存続または重複感染をいう。

副次的評価項目としては, わが国の UTI 第4版に規定されている従来から行われてきた7日間 (注射薬では5日間) 投薬翌日の評価ならびに, 投与終了5~9日後における臨床効果, 同4~6週後における細菌学的効果と臨床効果が, それにあたる。

5. まとめ

複雑性尿路感染症におけるブリッジング試験の基本的考え方について概説した。本疾患群の概念に関しては, わが国と欧米のそれには, 合致するところが多い。その背景には, わが国の大越正秋博士, 河田幸道博士をはじめ, 米国の Neu 博士, Stamm 博士, ドイツの Naber 博士などが相諮って 1989年の東京での第1回を皮切りに, 現在に至るまで2年ごとに国際 UTI 薬効評価シンポジウムを開催し, 絶えず意見交換してきた蓄積の結果, 日米欧のコンセンサスが形成されてきたことが, 大きく寄与している。UTI 第4版は, まさにその流れの中で, ICH に配慮して作成されたものである。したがって, 複雑性尿路感染症に関しては, 基本的にわが国のこれら基準に則った試験でブリッジングの目的は達成できるものと考えられる。しかし, 細部における課題はなおいくつか残っている。2, 3挙げてみるならば, 主要評価日が投薬終了5~9日目であることから, この1週間の休薬の間に再感染するような易再発症例は対象として不適であり, その点の配慮が求められる。従来, UTI 第3版に則り行われた試験では, 尿路感染症状のない症例が多く選択されており, わが国の治験担当医師は一般に症状に対する認識が不十分な傾向が否めない。尿路

基礎疾患そのものの症状との見極めが求められることもある。10⁵CFU/ml以上の尿中菌数をもつ症例が望ましいが、現実にエントリー時点での10⁴CFU/mlとの識別は容易ではない。この点は欧米でも同様にまだ課題のひとつと考えられる。

ブリッジング試験は端緒についたばかりであり、科学性に根ざすいくつかの試行錯誤のなかで、より確立されたデザインが一般化することを願うものである。

呼吸器感染症を対象としたブリッジング試験における問題点、改善点について—医師の立場から

小田切繁樹

神奈川県立循環器呼吸器病センター

謂ゆる治験の空洞化を引きずった状況が続く中で、治験の進捗は慢性的に緩慢化し、その実施期間は当初の予定より大幅に遅れることが殆ど常態となっている。このような状況の中で、国内製薬メーカーは、自国での開発を断念して、これを海外で行うことを模索し、一部メーカーでは既にこれを実行している。

一方、同一医薬品についての臨床評価を複数の国で重複して行うことは、新しい治療法の導入を遅らせ、かつ医薬品開発における資源の浪費となることから、1992年以来ICHにおいて医薬品の作用にかかわる民族的要因の影響を科学的に評価し、外国臨床試験データの利用を促進するための方策が検討され、1998年にこれが合意に達し、ICH指針としてまとめられた。

これを契機に、各国内製薬メーカーは外国のデータを利用すべく、ブリッジング試験を視界の中央に位置づけ、その実施に急傾斜してきた。従って、今後はこのブリッジングスタディを主軸とした開発形態が中心になるものと思われる。

そこで、本題ではRTIにおけるブリッジング試験の問題点について私見を述べ、更にこの改善に向けて言及する。

抗菌薬の開発にわれわれ臨床医が参画する際に、ブリッジング試験の中で関わりが大きいのは有効性・安全性に関する臨床試験と用法・用量に関する臨床試験である。従って、RTIにおけるブリッジング試験の問題点とは、とりもなおさず、対象となるRTI患者群に対して試験を遂行する上での問題点、即ちプロトコル上の問題点に集約することができる。

そこで、以下、プロトコル上の問題点に焦点を当てて話を進める。

表1はRTIの治験における欧米と日本のプロトコルの相違点を列挙したものである。以下、各項について述べる。

表1 ブリッジング試験におけるプロトコルの相違点(問題点)

1.	対象疾患
	i) 非定型肺炎
	ii) 慢性気道感染症(慢気)
2.	除外基準
	i) 年齢
	ii) 治験参加歴
3.	起炎菌検索の臨床材料
4.	薬用量
5.	判定基準
	i) 検査項目: CRPなど
	ii) 判定時期

第1は対象疾患の問題である。市中肺炎の中で *chlamydia pneumoniae*, レジオネラ, マイコプラズマなど、いわゆる *emerging pathogen* による非定型肺炎が占める割合は、欧米では日本より遙に多く、その差は簡便迅速な診断法の普及差によるとされている。

次に対象疾患の中で、欧米とわが国の間で大きく異なっているものは慢性気道感染症(以下、慢気)である。即ち、我国では慢気という疾患群は慢性気管支炎を中心に考えてはいるが、慢気に特徴的な局所病態の基盤である下気道既存構造の器質の変化という共通病変を核点としているので慢性気管支炎、DPB、気管支拡張症、肺結核症治癒後後遺症、慢性肺気腫症、肺線維症などの疾患が慢気というカテゴリーに包含されることになる。これに対して、欧米では慢性気管支炎のみに限定し、更にこの中で拡張性変化を伴うものは除外する、即ち、器質的变化の軽度な慢性気管支炎のみを対象としている。

我国における慢気の治験症例群の中で、慢性気管支炎が占める症例数の割合は数分の1程度と思われるので、仮に我国の慢気の治験の対象疾患を、欧米に合わせて慢性気管支炎に限定すれば、対象症例の減少に加え、新GCP下におけるプロトコルの厳格化による吸入ステロイド使用例・他治験終了後半年未満症例の締め出し、更にマクロライド低用量長期連投による感染発症の減少などから対象症例の供給は激減し、治験期間は極めて長期間を要することになろう。

第2は、除外基準の部分である。欧米では対象患者の年齢の上限はないが、わが国では70歳まで、80歳未満などと上限を設けている。また治験参加歴においても、欧米では当該治験薬を登録する前の30日以内か、治験薬の半減期の5倍の期間の、どちらか長いほうまでに他の治験を行った症例が対象から除外されるのに対し、我国では一度治験を行うと以後、半年間は治験対象から除外される。

いまや高齢化社会で、高齢患者は多く、年齢を除けば対象症例の選択基準を満たす80歳以上の患者も決して珍しくなく、治験参加歴と同様に、我国では過度に制約

を設けて狭い症例供給路をいっそう狭くしている。

第3は起炎菌検索材料の違いである。欧米では市中肺炎においては喀痰の有無とその性状は重視するが、起炎菌検索の材料として、喀痰は口腔内常在菌の混入のため採用せず、TTAなどを使用しているようである。また、体温上昇時に起こる菌血症を念頭に、血液培養を重視している。しかし、即ち慢性気管支炎では100倍に拡大した喀痰の鏡検で1視野当たり白血球数25以上、扁平上皮細胞10以下のものを膿性痰と定義づけ、これを起炎菌検索の材料としている。これに対して、我国では市中肺炎と慢気に対し喀痰が菌検索の材料として広く用いられている。

第4は薬用量の問題である。一般に薬用量は欧米の方が日本より高用量である。これには、体重差の他に民族的要因の外因性のものとして医療環境の違いが挙げられる。即ち、欧米ではまず有効性を考えて、それから副作用をどうコントロールするかを考えるという発想であるのに対し、日本では副作用を考慮して、その中で有効性を最大にしようという考え方に立脚している。また、最後の決め手となる二重盲検比較試験に於ては、対照薬は既発売品であるので、この用量・用法は能書に明確に規定されており、これが外国からのカンプリートなデータパッケージの用量と大きく異なる可能性が非常に大き

く、その場合には適切な対照薬の選定を妨げることになってしまう。

最後は判定基準の相違であり、これには検査項目と判定時期の相違がある。

検査項目の相違の中で最も大きな相違はCRPである。欧米ではCRPは感染症にspecificなものではないという観点から、これを軽視している。固よりCRPは感染症以外、たとえばmalignancyでも器質の変化が一定以上に進展すれば、それに応じて陽性化するが、赤沈に比し、はるかにスピーディに鋭敏に感染症の病態を反映するので、確かな判定基準の1つとなり、当然に採用すべきものとする。

判定時期の相違は治験の遂行上、大問題となろう。表2は投与期間が1週間の内服治験薬の市中肺炎に対する、欧米と我国の治験実施スケジュールを比較したものである。

実施スケジュールの中で最大の相違点は判定時期のところである。即ち、我国では治験薬投与終了の同日直後か翌日に最後の検査を施行して治験を終了し、これをprimary endpointとしているのに対し、欧米ではさらにその1週後に検査を含む諸チェックを行い、これをprimary endpointとしている。従って、これがなければ脱落症例となるが、我国のブリッジングスタディでこ

表2 欧米と日本における市中肺炎の治験実施スケジュールの比較 (1W投与)

受診	回数	1	2	3	4		
	時期	投与開始直前	投与開始3日後	投与終了直後	投与開始2~3W後		
観察 (自他覚症状 有害事象など)	欧米	●	○	● (投与終了 2~4日後)	●		
	日本	●	○/●	●	—		
検査	胸Xp	欧米	●	—	●	●	
		日本	●	●	●	—	
	細菌	気管支吸引物、 喀痰など	欧米	●	○	●	●
			日本	●	●	●	—
	血液	欧米	●	○	—	—	
		日本	—/○	—	—	—	
	CRP	欧米	—	—	—	—	
		日本	●	○/●	●	—	
	末血	欧米	●	○	●	—	
		日本	●	○/●	●	—	
	血液生化学	欧米	●	○	●	—	
		日本	●	○	●	—	
	尿	欧米	● ¹⁾	○	●	—	
		日本	●	○	●	—	
血清抗体価	欧米	●	—	—	●		
	日本	●	—	●	—		
妊娠テスト	欧米	●	—	—	—		
	日本	—	—	—	—		
体内動態	欧米	—	● (投与開始 2~6日後)	—	—		
	日本	ごく一部症例に限定して血液・喀痰中の濃度を測定					

註: ●: 必須, ○: 可能な限り, —: 無, ¹⁾レジオネラ抗原テスト

表3 欧米と日本における慢気の治験実施スケジュールの比較 (1W投与)

受 診	回数						
		1	2	3	4	5	
		投与開始 直 前	投与開始 3日後	投与終了 直 後	Follow-Up 投与開始 2~3 W 後	Long-Term Follow-Up 投与開始 4~5 W 後	
観 察 (自他覚症状 有害事象など)	欧米	●	○	● (投与終了 2~4日後)	●	●	
	日本	●	○/●	●	—	—	
検	胸 Xp	欧米	●	—	—	—	—
		日本	●	○	●	—	—
	Peak Flow	欧米	●	—	—	●	○
		日本	—	—	—	—	—
	喀 痰	欧米	●	—	—/●	●	○
		日本	●	○	●	—	—
	C R P	欧米	—	—	—	—	—
		日本	●	○/●	●	—	—
	末 血	欧米	●	○	●	—	—
		日本	●	○/●	●	—	—
	血液生化学	欧米	●	○	●	—	—
		日本	●	○	●	—	—
尿	欧米	●	○	●	—	—	
	日本	●	○	●	—	—	
妊娠テスト	欧米	●	—	—	—	—	
	日本	—	—	—	—	—	

註: ●: 必須, ○: 可能な限り, —: 無, A/B: A~B

れに歩調を合わせるならば、治験の遂行上、大きな困難を伴うことになろう。

表3は同様に、慢気の治験における欧米と日本の治験実施スケジュールの比較である。慢気における判定時期の相違は、肺炎の場合よりさらに深刻である。我国の慢気の判定時期は、肺炎の場合と同様に終了直後が primary endpoint であるが、欧米では終了直後から1~2週間後が primary endpoint で、その後もさらにフォローアップを続け、その2週間後を secondary endpoint としている。

我国では治験薬の投与を終了した患者の来院が得られにくいことから、フォローアップだけでも大変となるが、それよりもさらに本質的な問題は慢気という疾患の捉え方にある。即ち、慢気という疾患の原点は気道既存構造の器質的变化にあり、これを基盤に気道内蓄痰を来たし、これより続発性に感染発症を反復するため‘慢性’と呼ばれるゆえんがあるが、欧米のごとく治験薬の投与終了後もフォローアップをすれば、この間に感染発症は当然に起こり得るわけであり、慢気という疾患の本質を考慮せずに、これをもって直ちに当該治験薬の有効性を問題とすることには納得がいく筈もないが、これには、欧米の慢気は器質的变化が軽度な慢性気管支炎のみを対象としていることも関わっているのであろう。

以上、欧米と我国のプロトコルの相違点、即ち、問題点をピックアップして述べてきたが、表4はこれらを改善に向けてまとめたものである。

表4 ブリッジング試験における要改善点

- 対象患者
 - 治験参加歴のある被検者の規制の統一化
 - 被検者年齢の統一化
- 慢気における対象の疾患・病態の統一化
- 薬用量
 - Ⅲ相 DBT における上市下対照薬の用法・用量の弾力化
- 検査項目
 - 細菌学的材料の統一化
 - 非定型肺炎の診断法の統一化
 - CRP の欧米への導入化
- 判定時期の統一化



最終的にはプロトコルの一本化

さて、本格的なブリッジング試験はいまスタートしたところである。今後はブリッジング試験を主軸とした開発形態が中心となっていくものと思われるが、そもそも各製薬メーカーが本試験の採択に急傾斜した経緯は、治験症例の進捗環境の悪い国内では目標症例数の達成に時間がかかり過ぎ、ストレスがたまっていた状況下に、ICH 指針により外国データの利用が可能となり、これによって国内で治験薬の上市化を図る際の治験症例数は大幅に減少し、実質的に問題となるハードルは、民族的要因についてのチェック、すなわちブリッジング試験となったことに他ならない。

それゆえ純粋に国内で創製されたものでも、上市化ま

での期間の短縮化を図るためには、国内・外の同時開発か、国外先行開発のいずれかになると思われる。たとえ同時開発でも、症例消化のスピードが遙に勝る海外の方がデータを先に作るので、国内で創製されたものでもブリッジング試験の形態をとることになるであろう。本試験方式では外国データを利用するので、そのプロトコルは利用側が供給側のそれに近づけるのは当然のことであり、現実に本試験における新プロトコルは現時点では可能な限りそれに近づけている苦心が見られる。しかし、我国にもこれまでの長い治験実施歴が根底にあり、それぞれの地域における外因性の民族的要因もあって、短期間で急激な変化に全面的に歩み寄ることは困難である。慢気の認識の差、肺炎における起炎菌検索材料の違い、CRP重視の有無、判定時期のいまだ完全な一致のないことなど、両者のプロトコルにまだ距離がある。

この距離の0を目指して、すなわち、プロトコルの同一化を目指すことは目標ではあるが、一朝一夕に解決する問題ではない。しかし、ブリッジング方式による治験を重ねる過程で、薬剤にもよるが、本試験にもいろいろなやり方が出てくるとと思われる。そして、ブリッジング試験を進行していく中で、より効率的な対応法も見えてくるであろうと共に、本方式による治験という学習を重ねていく過程で、データを受け入れる我国の治験従事者達も、データ供給先のプロトコルへ更に歩み寄ることが可能となっていくものと思われるが、同時にデータ供給先の地域に於ても、我国における当該薬剤のより早い上市化は望むところでもあるので、CRP導入化など客観的に妥当なものは先方も受け入れるよう、正式な場を通じて努力する姿勢が必要であると考えます。

[付録]

「治験を円滑に推進するための検討会」報告書

http://www.mhw.go.jp/houdou/1106/h0625-1_15.html
より掲載

1. はじめに

○医薬品の開発の最終段階においては、患者等を対象とした臨床試験（治験）による薬物の臨床的な評価が必要不可欠であり、ここで収集された資料等に基づき医薬品の製造又は輸入のための承認申請が行われる。この治験の実施に当たっては、被験者の人権と安全について十分な配慮がなされることを前提として、治験の科学的な質と成績の信頼性が確保されていることが必須となる。このような観点から策定された基準が「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP: Good Clinical Practice）」であり、我が国においては、平成元年に薬務局長通知による行政指導として最初のGCPが定められた。その後、治験のより一層の適正な実施、更には欧米との間でGCPの国際的調和を図る観点から、平成6年10月に設置された「医薬品安全性確保対策検討会（座長 森 亘 氏）」の検討等を経て、GCPの内容を改定するとともに、平成8年6月の薬事法改正によりGCPの根拠規定を整備し、治験を依頼する製薬企業（以下「治験依頼者」という。）のみならず治験を実施する医療機関（以下「実施医療機関」という。）及び治験を担当する者に対して、その遵守を義務付けることとなった。基準の内容については、平成9年3月に「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年厚生省令第28号）」により定められ、平成10年4月から全面施行されている。

○この新しいGCPは、被験者となるべき者に対する治験に関する文書による説明と同意の取得、治験総括医師制度の廃止、治験依頼者の責任範囲の拡大と強化、治験審査委員会の機能の充実、治験責任医師の責任と業務の明確化、実施医療機関における治験事務局の強化などの特徴を有しており、治験における倫理性と科学性のより一層の確保を図ることを目的としたものであるが、他方で新GCPの導入により、我が国において治験の停滞が生じているとの指摘がなされている。

○我が国の治験の停滞は、新医薬品の開発に支障を来すとともに、承認申請データの国際化が進む中で、治験について専ら海外の被験者に依存するという批判を招くおそれがあるのみならず、我が国の医療技術の進歩に不可欠な臨床研究の推進にも影響を与えるものであり、国民の保健医療福祉の向上を図る上で、大きな問題となり得るものである。

○今後我が国で、倫理性、科学性及び信頼性の確保され

た治験を実施していくためには、被験者の積極的な治験参加を求めていくための体制を整備していくこと、及び実施医療機関内の治験実施体制を整備していくことが緊急の課題となっている。

○このような状況を踏まえ、本検討会は、我が国において、今後治験を円滑に推進していくため、具体的提言を行うことを目的として、医薬安全局長の私的検討会として設けられたものである。平成10年2月の設置以来、平成11年6月まで9回にわたり検討会を開催し、この間、医療機関において治験を実施するに当たって不可欠な治験コーディネーターの養成策の検討、医療機関における治験実施体制の調査、国民一般向けの治験に関する普及啓発のためのビデオの作成などを行ってきたが、今般、本検討会の活動のまとめとして、治験を推進するに当たっての具体的な方策について、これまでの検討を踏まえ提言を行うものである。

○提言については、大きく被験者に係る分野及び医療機関に係る分野の2分野に分け、「被験者の参加を得るための施策」として5項目、また、「医療機関の体制整備のための施策」として5項目について意見をまとめた。

2. 提言

(1) 被験者の参加を得るための施策

ア. 国民の治験に対する理解の促進

○治験は医療の進歩のために欠くことができないものであるが、自らが進んで心身の負担を背負うことに対する不安感、抵抗感があり、その意義が国民の間で広く理解されているとは言えない状況にある。また、不適正な治験にかかる事件の発生もあり、治験に対し、悪い印象を招いてきている面もあると考えられる。

○治験への参加は、被験者本人にとって治療面での有益性が期待されるものであるが、他方で治験への参加に伴う種々の負担を進んで引き受けるというボランティア活動、いわば「創薬（そうやく）ボランティア」（新薬を創る上で必要不可欠な治験に貢献するボランティア）という側面も有すると考えられることから、治験の推進に当たっては、治験の意義、内容等について、国民の十分な理解を得ていく必要がある。

○このため、行政機関、学会等関係団体、製薬関係団体等において、マスコミの理解も得ながら、国民向けに積極的な広報活動を行うことが望まれる。

○また、実施医療機関においても、例えば、本検討会で作成した一般向け普及啓発ビデオや日本製薬工業協会の作成したパンフレット（「くすり」と「治験」）等のわかりやすい媒体を適宜活用し、待合室等におけるビデオの放映、パンフレットの配布及びポスターの掲示、さらには医薬品に関する講習会の開催等、幅広い広報活動を行うことが望まれる。

イ. 被験者募集のための情報提供活動

- 患者の中には、治験薬の効果に期待を持ち、治験の参加に積極的な意思を有する者も多いと考えられる。しかしながら、現時点における個々の治験の実施に当たっての被験者への情報提供活動としては、一部の実施医療機関が、医療機関内において、ポスターの掲示、チラシの配布等を行ってきている程度である。また、個別の治験について、治験依頼者による情報提供は行われておらず、国民が個々の治験の情報に触れる機会はほとんどないものと考えられる。
 - 制度上、医療法では、医療機関による医薬等に関する広告が規制されており、治験については、医療機関外において広告することができないこととされている。他方、薬事法においては、治験薬の商品名を特定しない範囲で治験薬につき情報提供を行うことは可能であるとされる。
 - 今後、実施医療機関においては、GCPの規定に基づき、治験審査委員会において、その内容、情報提供の方法等について審議・承認を受けた上で、例えば、治験の対象とする疾病名、当該医療機関内の連絡先等を挙げる等の情報提供を、実施医療機関内外において必要に応じて行うべきである。
 - また、治験依頼者においても、同様に、例えば、製薬企業名及びその連絡先、治験の対象とする疾病名等を挙げ、情報提供を行うなど、積極的に取り組んでいくことが望まれる。
 - その他学術団体等関係団体、患者団体等も、独自に個々の治験に関する情報提供を行うことも考えられる。
 - なお、医療法の広告規制の緩和については、現在医療提供体制の見直しの中の一つの課題として関係の審議会等において検討が進められているが、治験に関する情報提供についても、積極的に見直されることが期待される。
- ウ. 被験者に対する診療体制の整備
- 被験者に対する診療は、多くは日常の診療の中で行われていると考えられるが、一部の実施医療機関においては、被験者を対象に、より専門的に対処し、又は対処していく意向を有している。
 - 被験者として治験に参加してもらうためには、被験者の人権保護に十分に配慮しながら、実施医療機関内の環境整備を行っていくことが望まれる。例えば、
 - ①被験者の外来診療を主に行う治験センターや治験診療部門の設置
 - ②被験者への予約診療の活用
 - ③治験に関する問い合わせや、被験者の治験中の不安等に適切に応えるための相談体制の拡充と相談室等の設置
 - ④被験者への来院日の確認のための連絡等、被験者に対する適切な働きかけ
 等が考えられるが、これらを含め各実施医療機関にお

いて、診療体制全体の整備、向上を図っていく中で、治験に係る診療の充実方策について工夫していくことが望まれる。

エ. 治験終了後の治験薬の継続提供

- 被験者が治験に参加した結果、他の方法で代替できない大きな効果が認められた場合には、当該被験者が治験薬の継続的な使用を希望することがある。
 - 従来、承認申請については、治験が終了してから行われることとされていたが、平成10年12月に、治験薬の承認申請後に当該薬物の安全性及び有効性に関する更なる情報の収集を目的とした治験を継続実施することを許容する取扱いが示された(注1)。
 - 被験者、治験を担当する医師及び治験依頼者が共に治験という制度の中で当該治験薬の使用の継続を希望する場合には、被験者であった者が引き続きこのような治験に参加することで治験薬を使用することが可能になるので、上記取扱いの活用を図ることが望まれる。
- 注1: 平成10年12月1日 医薬審第1061号 厚生省 医薬安全局審査管理課長通知「医薬品の承認申請後の臨床試験の実施の取扱いについて」

オ. 治験参加に伴う負担の軽減

- 治験に参加することは、被験者にとって新しい治療を先んじて受ける機会を得る可能性があるという利点がある一方、治験薬の有効性及び安全性の観察のため、より多くの来院、検査等が必要となることから、時間的な拘束、交通費の負担増をはじめとして、治験参加に伴い、物心両面における種々の負担が発生することも否定し得ない。
- 一部の実施医療機関においては、被験者の種々の負担を勘案し、当該治験に参加することにより生じた負担を軽減するため、一定の金銭が支給されている(注2)。また、同様の目的から、金銭以外のものとしてタクシーチケット、食券等が支給されている例もある。
- 基本的に被験者が治験に参加することは、被験者の善意という要素によるものではあるが、治験参加により生じる被験者の負担につき、実際にかかった費用を勘案しつつ、治験審査委員会の承認を得た上で、社会的常識の範囲内において適切な金銭等の支払いが考慮されることが適当である。
- こうした金銭等の支払い方法については、受託研究費の一部として積算し、治験依頼者から実施医療機関を介して被験者に支払うことが原則と考えられる。なお、実施医療機関が治験依頼者から金銭等を一時的に預かり、被験者に支払う方法もあり得ようが、このような方法による場合においては、個人情報保護や金銭等の管理の面で誤解や問題が生じないよう、治験依頼者及び実施医療機関において管理責任体制を明確にする必要がある。

注2: 例えば、一部の医療機関（約200施設）の現状をみると、外来における治験について、一来院当たり約3,000円から約10,000円（平均約7,000円）が支給されているのと報告がある。

(2) 医療機関の体制整備のための施策

A. 医療機関内の治験実施体制の確立、治験を担当する医師及び歯科医師の資質の向上等

- 適正な治験が実施されるためには、実施医療機関において、施設面の充実とともに、治験を行う資質を有する医師及び歯科医師の確保を図り、治験を専門に行えるような治験センターや治験診療部門を設置する等、実施医療機関内の体制整備を図っていくことが重要である。
- このためには、実施医療機関の長が中心となって、各関係部門の理解と協力を得ることにより、医療機関内における治験実施体制を確立していく必要がある。また、治験推進協議会等を活用し、実施医療機関が相互に情報交換を積極的に行うことを通じて、治験実施体制の整備に努めていくことが望ましい。
- 治験を適切に実施していくためには、医師及び歯科医師の治験に関する教育の充実が重要である。一部の大学においては、臨床薬理学講座又は臨床疫学講座を設置し、臨床評価のための教育研究の充実が図られており、また、独自に医師に対し治験に関する研修を行っている学術団体等もみられる。今後さらに、卒前教育等における臨床薬理学及び臨床疫学の教育の充実や治験に関する研修の推進を図ることが重要である。
- 治験を担当する医師及び歯科医師、さらに他職種も含め、治験に積極的に参加するための動機付けも必要と考えられることから、各実施医療機関において、治験に関わる業績の評価、研究費の効果的な配分等を工夫する必要がある。
- イ. 治験コーディネーターの育成・確保
- 治験コーディネーターについては、平成9年度厚生科学研究「新GCP普及定着総合研究」報告書において、「治験コーディネーターは、直接的には治験責任医師を支援する業務を行う。つまり医薬品の臨床試験実施過程において、とりわけ被験者と治験との調整を行い、治験の倫理性、科学性を保証するための活動を行う。」と定義されているところであり、GCPで規制される「治験協力者」としての役割を担うものとして位置付けられる。
- その活動は、被験者への対応、データの管理、治験依頼者によるモニタリング及び監査への対応等、治験全般に深く関わるものであり、実施医療機関において治験を円滑に進めるに当たって極めて重要な役割を果たすものである。また、治験コーディネーターによる被験者への適切な対応は、被験者にとって、治験に参加することの大きな利点となっているとの報告もあると

ころである。

- 治験コーディネーターは、すでにくつかりの実施医療機関において配置されており、また、配置の方向で検討している実施医療機関もある。国立の医療機関においては、平成11年度に国立大学では6名、国立病院では4名が定員化されている。しかしながら、治験コーディネーターの配置はまだまだ十分なものではなく、定員化の拡充等が求められる。
- 治験コーディネーター養成のための研修については、平成10年度から、社団法人日本看護協会、社団法人日本病院薬剤師会、財団法人日本薬剤師研修センター、文部省等が実施しており、さらに平成11年度には厚生省も当該研修を予算化した。
- 実施医療機関にあつては、これら治験コーディネーター養成研修や各種学会における講習・講演会等を最大限に活用し、その養成及び確保を図ることが望ましい。
- また、研修終了者を有効に活用できるような実施医療機関内部の体制整備が必要であり、各実施医療機関において、治験コーディネーターの所属及び配置、治験事務局との関係等、最も有効な活動を行うための検討が必要である。
- 治験コーディネーターに関する理解は広まってきているものと考えられるが、今後更にその業務の範囲を明確にすることにより、治験コーディネーターの意義について一層の理解を求めていく必要がある。また、治験コーディネーター相互の連携を図っていくことも望まれる。
- 現在は薬剤師や看護婦の職種の者が治験コーディネーターとなっている場合が多いが、その専門性が十分に評価され、ふさわしい処遇がなされるべきである。
- ウ. 治験審査委員会の機能の強化
- GCPにおいては、原則として実施医療機関に治験審査委員会を置くことが求められており、治験について倫理的及び科学的観点から十分に審議を行うこととされている。
- 現在各実施医療機関においては、GCPに則った治験審査委員会の体制が整ってきてはいるが、今後さらに審議内容の充実を図るためにも、例えば実施医療機関が共同で活用できる治験審査委員会の設置、治験審査委員会相互の連携のあり方等について、検討を進めるべきものと考えられる。
- エ. 治験事務機能の強化・効率化
- GCPにおいては、実施医療機関に、治験事務局及び治験審査委員会を置く場合にあっては治験審査委員会事務局を設置することが義務付けられた。治験の事務を司る部門には、治験依頼者との連絡調整、文書管理、治験依頼者によるモニタリング及び監査への対応、医療機関内の連絡調整及び連携等、治験を円滑に実施す

るための多くの業務の実施が期待されており、実施医療機関における治験事務機能の強化・効率化が不可欠である。

- このため、実施医療機関においては、必要な人員の確保とともに、モニタリング及び監査への対応等も含めた治験に関わる事務を適切に行うための場所や設備の確保が重要である。また、個人情報保護につき万全を期すため、絶えずそのための体制を検証していく必要がある。
- なお、米国ではSMO (Site Management Organization) が実施医療機関の事務等の受託機関として発展しつつある。SMOとは、実施医療機関側が自らの判断により事務機能等を委託する機関である (SMOは、治験依頼者側が自らの治験の依頼及び管理に係る業務の一部を委託する開発業務受託機関 (CRO: Contract Research Organization) と異なる別の機関である。)。実施医療機関においては、今後、こうしたSMOの活動状況も勘案の上、自らの責任において、これを適宜適正に活用していくことも考えられる。

オ. 診療所医師の治験参加

- 現在、健康な志願者を対象としたいわゆる第I相試験や薬物動態の調査等の臨床薬理試験を除き、診療所における治験はほとんど行われていないと考えられる。
- 米国では、診療所において治験が積極的に実施されてきているとの報告もある。
- 対象疾患によっては、診療所医師が治験に関与することにより、被験者の参加を得る上で、より円滑な治験の実施が期待できることも考えられる。地域医療支援病院と診療所の連携の強化等病診連携の推進、都道府県医師会等関係団体の活用等による診療所医師の治験への参加も考慮されるべきである。
- このためには、診療所が活用できる治験審査委員会の整備、事務的業務の対応等の環境整備が必要である。

また、SMOの事務機能等を担える場合はその適切な活用も考えられる。

3. おわりに

- 有効性が高くかつ安全な新医薬品の開発は、国民の保健医療福祉の向上のために欠かせないものであり、そのためには、新しいGCPに基づく倫理性、科学性及び信頼性の確保された治験の実施が必要不可欠である。今後治験を円滑に実施していくためには、治験依頼者、実施医療機関双方において、新しいGCPに則った体制の整備を推進する中で、国民が被験者として進んで治験に参加できるような環境整備が必要である。
 - このためには、治験の意義や必要性に関して国民一般に幅広い理解を求めていくと同時に、特に治験を実施する医療機関においては、被験者が安心して治験に参加できるような体制を整備していくことが急務である。なお、治験実施計画書が科学的に妥当であり、治験結果が適切に評価される必要があり、そのためには臨床評価ガイドラインの整備等を併せて進める必要がある。
 - さらに視野を広げてみると、適正な治験の実施に当たっての基本的な考え方は、単に新医薬品の開発に適用されるばかりでなく、我が国の臨床研究一般のあり方にも共通しているものと考えられる。すなわち、臨床研究の質的向上を目指した努力が、医療従事者のみならず、関係者すべてに求められていると考えなければならない。
 - 今回の提言を踏まえ、我が国の治験の体制整備が促進され、新しいGCPのもと、より良い治験が円滑に実施されることを切に希望するものである。
- (このシンポジウムIIは日本化学療法学会臨床試験指導者制度第5回講習会に該当)

【シンポジウム III】

キノロン薬の将来像 (Future Prospect of Quinolones)

司会の言葉

副島 林造

川崎医療福祉大学

最初のキノロン系化合物である nalidixic acid の合成以来約 40 年、さらにニューキノロンの先駆けとなった norfloxacin が開発されて以来すでに 20 年余が経過した。この間ニューキノロン薬の構造活性相関の解明が進められ、抗菌活性や体内動態、毒性など種々の点で改善、改良された新しいキノロン薬が開発されている。しかし反面キノロン薬の頻用、使用量の増加に伴いキノロン耐性菌の増加、新たな副作用の発現などもみられている。

このような現状をふまえ、将来望まれるキノロン薬のプロファイルを明確にすること、特に肺炎球菌 (PRSP も含む) や atypical pathogen を主とする市中肺炎を含む呼吸器感染症に対するキノロン薬の位置づけを明確にすることを目的として本シンポジウムが企画された。

まず山口恵三教授はキノロン耐性菌の変遷について述べ、特にキノロン耐性淋菌の増加、さらにインフルエンザ菌や肺炎球菌にもわずかながら耐性菌の出現が認められ、今後十分な監視の必要性が強調された。Dr. Hooper はキノロン薬の作用機構と耐性機構の最近の知見を報告し、gatifloxacin (GFLX) など新しいキノロン薬は耐性変異を起こしにくいであろうとしながらも、将来使用量が増加すればキノロン耐性肺炎球菌出現の危険性を指摘した。

平井敬二博士はキノロン薬の抗菌力、体内動態と安全性についての化学構造との関連性について述べ、GFLX 開発の経緯を報告した。

Dr. Nicaise は欧米における GFLX 400 mg, 1 日 1 回投与の比較試験で優れた臨床効果と安全性が得られたこと、肺炎球菌の除菌にも優れていることを報告し、将来小児の PRSP 感染症について検討する必要性を示唆した。最後に Dr. Tupasi は東南アジアにおける腸管感染症と薬剤耐性、さらに多剤耐性結核の増加が危惧される状況下でのキノロン薬の位置づけについて報告した。

時間の都合で十分な討議を行うことができなかったが、今後の感染対策や抗菌薬の開発は、国内のみでなく東南アジアはもちろんのことグローバルな視点に立って行われることが必要であり、キノロン薬の将来展望についても同様な視点に立っての考察が必要であると考えられた。

ニューキノロン耐性菌の動向、およびペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) 感染症治療における新しいニューキノロン薬の位置づけ

山口 恵三

東邦大学医学部微生物学

1992 年から開始された耐性菌の動向調査 (Antibacterial Activity Surveillance) の結果をもとに、最近のニューキノロン耐性菌の動向を述べた。

18 菌種について検討を加えた結果、依然として耐性化が進んでいる菌種、一時増加の傾向がみられたものの現在は落ち着いているかむしろ減少傾向にある菌種、ほとんど耐性化が認められない菌種に分けられた。そのなかで、これまで耐性菌がほとんど見られなかった一部の臨床的に重要な菌種に耐性菌が出現しており、これらについては今後十分な監視が必要である。特に淋菌においては、この数年間に著しい MIC₉₀ の上昇が認められているので注意を要する。一方、肺炎球菌においては、最近わずかではあるが gyrA, parC 変異によるキノロン耐性菌が認められるようになってきている。

近年、PRSP (ペニシリン耐性肺炎球菌) の分離頻度の高いことが臨床上の問題となっているが、東邦大学においても分離される肺炎球菌の約半数が PRSP であり、その対応は非常に重要であると考えられた。PRSP は、ペニシリンのみならず MINO, EM に対しても高度耐性を示すのに対し、近年開発されたニューキノロン薬に対しては良好な感受性を示す。また、PRSP 肺炎モデル (CBA-J マウス) およびヒトでの治療効果の検討でも、ガチフロキサシン (GFLX), SPFX, TFLX ではいずれも高い効果が得られており、PRSP を含む肺炎球菌感染症に対しこれらの薬剤は臨床での治療効果が十分に期待できると考えられた。薬剤の臨床効果の指標として、最近では AUC/MIC₉₀ 比が重要とされているが、今回検討したニューキノロン薬の多くは高い値を示した。そのなかでも、“新世代キノロン薬”として期待されている GFLX の数値はもっとも高く、これからの PRSP 感染症治療に大きな期待がもてる薬剤であると考えられた。ただし、肺炎球菌のキノロン耐性菌の動向には今後十分な注意を払う必要がある。

Mechanisms of Action and Resistance with Older and Newer Quinolones

David C. Hooper

Infectious Disease Division, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School Boston, MA, USA

Emerging antimicrobial resistance has become a worldwide problem with particular problems with increasing rates of resistance in gram-positive cocci, specifically penicillin- and cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and vancomycin-resistant enterococci (VRE). One of the common properties of newer quinolones is enhancement of their activity against gram-positive cocci, providing an opportunity for treatment of certain infections caused by some of these organisms, particularly resistant strains of *S. pneumoniae*. A lesser number of quinolones under development may have sufficient activity for treatment of infections caused by MRSA and VRE, many strains of which have already acquired quinolone resistance mutations.

The mechanistic factors that determine the activity of quinolones against gram-positive and other pathogens include their potency against their two target enzymes DNA gyrase and topoisomerase IV, both of which play essential roles in DNA replication, and their ability to permeate cell membranes and avoid active efflux mediated by common multidrug resistance pumps.

Many quinolones differ in their potency against DNA gyrase and topoisomerase IV in a given bacterium, and most are more active against DNA gyrase than topoisomerase IV in gram-negative bacteria and more active against topoisomerase IV than DNA gyrase in gram-positive bacteria. Because of these differing potencies, it is possible for quinolone resistance to occur by single-step mutation in the primary, more sensitive enzyme target. The level of resistance caused by such first-step mutations is determined in part by the level of sensitivity of the secondary target enzyme. Thus, the more similar the activities of a given quinolone against both target enzymes the less the increase in resistance caused a first-step mutation in the primary target enzyme. This property implies that for quinolones with similar potencies against DNA gyrase and topoisomerase IV, resistance caused by selec-

tion of altered enzyme target mutations would occur less frequently. Patterns of selection of mutants with the newer quinolones sparfloxacin, gatifloxacin, ciprofloxacin, and sitafloxacin in some gram-positive pathogens suggest that these compounds target both DNA gyrase and topoisomerase IV similarly.

Multidrug efflux pumps are found in most bacteria. For some of these pumps quinolones are incidental substrates, and overexpression of the pump due to mutation can lead to resistance. Quinolones differ in the extent to which their activity is affected by the expression of efflux pumps. The activity of some newer quinolones, such as gatifloxacin, levofloxacin, and sparfloxacin, is little affected in mutants that overexpress efflux pumps, suggesting that selection of resistance due to overexpression of efflux pumps would be unlikely to occur with these compounds.

Pharmacologic factors also affect the likelihood of resistance selection with use of older and newer quinolones. The higher the therapeutic index, i.e., the ratio of peak drug concentration to MIC or the ratio of AUC to MIC, the lower the likelihood of selection of resistance *in vitro*, in animal models of infection, and in treatment of human infections. Thus, quinolones with greater potency and greater bioavailability may have the advantage of lower risk of selection of resistant mutants in clinical use.

In addition to mechanistic factors relating to drug target potency and the effects of multidrug efflux pumps and pharmacologic factors, epidemiologic factors also affect the likelihood that resistance may occur for both older and newer quinolones. The presence of reservoirs of bacteria in which resistant mutants may persist creates the opportunity for sequential selection of multiple mutations with repetitive or persistent exposure to a quinolone. Such may be the case with staphylococci that colonize nares and skin and with the reservoir of *Escherichia coli* in the gastrointestinal tract. The ability of resistant strains to be spread among patients and when multiresistant to be co-selected by exposure of patients to any of many different antibiotics may also amplify the prevalence of quinolone resistance, particularly in the case of staphylococci. Thus, appropriate and focused use of quinolones and other antimicrobials and careful attention to reduce opportunities for spread of resistant bacteria are also necessary to minimize the chances of quinolone resistance. These factors may be particularly important for the risks of quinolone resistance

occurring in *S. pneumoniae* as these agents are used more frequently for treatment of respiratory tract infections.

ニューキノロンの構造活性相関

平井 敬二

杏林製薬(株)戦略開発室

キノロン薬の歴史は1962年にLeshlerによって合成されたナリジクス酸 (NA) から始まった。NAの発見以来種々のキノロン薬が開発され、1978年には杏林製薬の研究陣によりニューキノロン薬の先駆けとなったノルフロキサシン (NFLX) が見い出された。キノロンカルボン酸の6位にフルオロ基、7位にピペラジニル基を有するNFLXの抗菌力はNAに比べ飛躍的に高まり、さらに抗菌スペクトルもグラム陽性菌、緑膿菌にも拡大した。NFLXの開発以降、ニューキノロン (またはフルオロキノロン) と呼ばれる薬剤が次々と開発され臨床的にも高い評価を得ている。その後ニューキノロン薬の構造活性相関研究が盛んに行われ、1) 抗菌力の増強、2) 抗菌スペクトルの拡大、3) 体内動態面での改善、4) 毒性、副作用の低減を狙って著しい数の化合物が合成されている。

抗菌力については、6位へのフッ素の導入が重要で、標的酵素であるDNAgyraseに対する阻害活性が強まり細菌菌体膜透過性にも影響をおよぼしている。1位置換基については、シクロプロピル基、フルオロフェニル基が抗菌力的には優れている。7位、8位置換基は、抗菌スペクトルに影響を及ぼし、7位ピロリジニル基、8位ハロゲン及びメトキシ基の導入によりグラム陽性菌、嫌気性菌への抗菌力が増強した。経口吸収性、血中半減期など体内動態にも7、8位置換基は大きく関与した。キノロンの安全性に関しても化学構造との関係が明らかになりつつある。キノロンの光毒性については、8位のメトキシ基の導入が有効で光に対する安定性が高まることが明らかになった。中枢作用、NSAIDとの相互作用は、7位置換基の関与が大きく、8位置換基も関与している。これらの知見をもとに、現在グラム陽性菌 (特に肺炎球菌) に強い抗菌力を示し、安全性面でも優れた gatifloxacin をはじめとする新世代キノロン薬が開発されている。

Positioning of newer quinolones in clinical field

Claude Nicaise

Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute, Wallingford, CT, USA.

The incidence of penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) rapidly increases in infections of adults and children with rates as high as 30–50% in specific geographic area. New quinolones with activity against PRSP are attractive therapeutic options as most beta-lactam and macrolides become poorly effective. Gatifloxacin (Gati) is one of these new quinolones with an MIC against *S. pneumoniae* including PRSP of =0.5 $\mu\text{g/ml}$. The pharmacokinetic characteristics of Gati include a half-life of 8 hours consistent with once-a-day dosing, a urinary excretion greater than 80% and a low protein-binding of 20%. A dose of 400 mg once a day was selected based on optimal pharmacodynamic characteristics (AUC/MIC and $C_{\text{max}}/\text{MIC}$). The target indications for Gati were respiratory tract infections. Three studies were conducted in pneumonia comparing Gati given for 7 to 14 days to clarithromycin 500 mg BID for 14 days, levofloxacin 500 mg per day and ceftriaxone 1–2 g IV \pm erythromycin switched to oral clarithromycin. A total of 1,131 patients were entered in these three randomized trials. Overall, the clinical cure rates were 96% for Gati and 90–94% in the comparator groups. The corresponding figures for microbiologic eradication were 98% and 91–95%. Eradication of *S. pneumoniae* was 49/50 for Gati compared to 14/18 for levofloxacin and the eradication for *H. influenzae* was 27/30 for Gati versus 11/14 for clarithromycin. In the Gati group, all infections due to atypical pathogens were cured. Gati also demonstrated excellent clinical and microbiologic activity in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis and sinusitis. In uncomplicated urinary tract infections, a single 400 mg dose of Gati proved to be equivalent to a conventional 3-day treatment with ciprofloxacin. Gati was very safe with minimal side effects, in particular, minimal gastrointestinal and neurologic toxicities. In studies in volunteers as well as in patients there was no evidence of phototoxicity, cardiotoxicity (QTC prolongation) or glucose intolerance. In conclusion, Gati is a safe and effective drug and as a member of the newest quinolone antibiotics, Gati

proved particularly effective in the treatment of respiratory tract infections. Future investigation will include pediatric infections due to PRSP.

Positioning Quinolones in Developing Countries

Thelma E. Tupasi

Makati Medical Center, Philippines

Developing countries with limited resources are paradoxically countries where the problem of infection is paramount. In these countries, it is the children who are at high risk of developing infections.

The development of bacterial resistance to previously recommended standard therapy for common childhood infections in developing countries, notably dysentery and invasive salmonellosis, has left treatment options limited to the quinolones. A number of randomized controlled trials of the quinolones in shigellosis have demonstrated their efficacy and safety in

children. Epidemics of multidrug resistant *Salmonella typhi*, *Vibrio cholera* infections in developing countries have also shown that quinolones are effective alternative regimens including regimens which are short course, ensuring compliance to therapy.

Apart from bacterial resistance in common bacterial infections in childhood, the problem of multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in developing countries is another potential area of application for the quinolones. Susceptibility data to ciprofloxacin and ofloxacin obtained from recent isolates of *M. tuberculosis* from the Philippines will demonstrate its potential role as a second line anti-TB drug.

Strategies to make these drugs available in developing countries for specific indications should be devised. Quinolones, however, should be limited to specific indications in order to prevent the emergence of bacterial resistance and thus preserve their clinical efficacy for important childhood infectious diseases in developing countries.

【委員会報告】

抗菌薬感受性測定法検討委員会 呼吸器系委員会

委員長 斎藤 厚
琉球大学医学部第一内科

本委員会も任期終了の年であり、2年間の活動報告を総会で行った。これまでに、呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイントの設定を行い報告してきたが、このたびは、論文:呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント—新規抗菌薬および既存抗菌薬の追加(1997年:案)日本化学療法学会雑誌45(9):757~761,1997を受けて、英文誌への投稿を行った。

論文投稿中: Additional report of clinical break points for antimicrobial agents in pulmonary infections and sepsis: Report of the committee for the Japanese standards for antimicrobial susceptibility testing for bacteria

Journal of Infection and Chemotherapy

抗菌薬臨床評価法制定委員会 呼吸器系委員会

委員長 斎藤 厚
琉球大学医学部第一内科

1. 委員会の任期終了の年であり、総会においてこの2年間の活動を含めて平成5年(1993年)本委員会が設立されてからの活動の報告を行った。2年間では、以下の2編の論文発表と英文誌への投稿を行った。

呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)

日本化学療法学会雑誌45(9):762~778,1997

呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法策定の根拠とその検証—1.急性上気道感染群—

日本化学療法学会雑誌46(12):498~505,1998

投稿中:

Clinical evaluation methods for new antimicrobial agents to treat respiratory infections: Report of the Committee for the respiratory system, Japan Society of Chemotherapy

Journal of Infection and Chemotherapy 5(2), 1999

2. 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(1977)はすでに、臨床評価(primary efficacy parameter, secondary efficacy parameter)の判定日(primary endpoint, end of study: EOS)に大きな差が

生じているので、これを改訂する作業を開始する必要がある。

抗菌薬臨床評価法制定委員会 術後感染予防委員会報告

委員長 谷村 弘
和歌山県立医科大学第二外科

1994年3月に第1回委員会を開催し、術後感染症の定義を行い、2回の全国調査資料をもとに、上腹部ならびに下腹部手術に関する術後感染発症阻止抗菌薬の臨床評価に関するガイドライン(1997年版)を発表し、その英文も1998年に公表した。1996年6月委員を追加・交代をし、最終的なまとめにはいる予定である。

厚生省のガイドラインには参考添付資料としてしか採用されなかったが、今後の本格的な改訂時には、本文に記載されるよう要望するため、術後感染発症阻止抗菌薬の適応疾患としては、準汚染手術はもちろんのこと、宿主因子として3つ以上の随伴合併症を持つ患者、または2時間以上かかる手術はすべて清潔手術であっても適応とすることを決定した。

抗菌薬は患者の術前・術中・術後情報にもとづいて、主治医が選択することにし、術中から必ず使用すること、術後は日々変化する臨床症状や検査値を用いて胃癌の手術を例にとれば、術後早期少なくとも4日目にはその有効性を判断することを提唱した。すなわち、従来は術後侵襲による全身反応と感染の発症徴候との鑑別が困難とされ、抗菌薬は安全域に到達したと思われる7日間使用される慣習であったが、本委員会で開発したファジィ理論を応用した術後感染症早期診断システムを用いて、パソコンにわずか6項目の入力を行うことにより、1)ただちに経過良好に推移する可能性が高いので、もはや抗菌薬は不要である。2)感染症は術後2週間以内に発症する可能性を示す徴候がすでに現れている、のいずれかに判定できるようにした。

ガイドラインにてこの方法を紹介した後の検証として、1999年度の胃痛症例について本委員会の委員が勤務する外科施設にて追試した。その結果、胃全摘の術後感染症は全国調査時46/148(31.1%)とほぼ同様の8/31(25.8%)に感染が発症したが、このシステムを使って感染疑いとの判定にもとづいて抗菌薬を変更した5例では、その後の経過は良好であり、このシステムが有用であることが確認された。しかし、調査データの完備状況は、6項目すべてを満たしたのは11例であり、4項目が14例、3項目以下が6例と、わが国ではまだまだ

だデータにもとづいた治療が行われていない実状がわかった。

未解決の問題として、1) 術後検査項目やその判定基準に施設間の差が大きいこと、2) 主治医により術後の検査データや理学的所見に対する判定基準に差があるこ

とがわかり、わが国では多施設共同研究としては、調査項目を決定することが困難で、欠損データを生じやすいことが判明した。これに対する対策を具体的に最終報告で提案したい。

【会長要望講演】

① キノロン耐性機構

後藤 直正

京都薬大・微生物

キノロン薬は、細菌の DNA Gyrase (Gyr) や DNA Topoisomerase IV (Topo IV) と DNA 本体とのそれぞれの複合体に作用する。したがって、これらの複合体との親和性がキノロン薬の抗菌力を決定する要因の1つである。事実、これらの酵素をコードする遺伝子中、キノロン耐性決定領域と呼ばれ、保存性の高い特定の領域中の変異はキノロン薬の親和性を減少させ、細菌におけるキノロン薬耐性の原因となる。一方、キノロン耐性に寄与するもう1つの耐性機構に薬剤排出システムがある。Gyr, Topo IV および排出システムは、それぞれが明らかに細菌のキノロン耐性に寄与する機構であるが、これらと排出システムとの間のキノロン耐性への相互作用についての研究は多くはない。最近、グラム陽性菌である腸球菌 (*Enterococcus faecalis*) のキノロン耐性機構の研究で、NorA や BmrA と同様の高い排出ポンプが同定され、これらの排出ポンプと Gyr の変異が重なることにより、高度なキノロン耐性化が起こることが示された。また、緑膿菌の研究では、Gyr の変異と排出システムの亢進との協効効果に加えて、外膜がキノロン分子の細胞内透過の障壁として機能していることが確認された。さらに、外膜透過障壁の破壊と排出システムの破壊のそれぞれでキノロンに対する自然耐性の消失と、さらに Gyr の変異を持つ株の耐性を低減させることも示された。これらは、外膜透過障害、すなわち細胞へのキノロン薬の侵入と細胞外への排出のバランスがキノロン薬に対する細菌の感受性を決定する要因であることを示している。

以上の知見は細菌のキノロン耐性の克服は、Gyr や Topo IV に対する親和性が高まった薬物の開発に加えて、排出システムの阻害や外膜透過性の改善作用を考慮に入れることも必要であることを示している。

② マクロライド長期療法の実際

三笠 桂一

奈良県立医科大学第二内科

われわれがびまん性汎細気管支炎を中心とする慢性下気道感染症に対するマクロライド長期治療の研究を開始してから15年が経過した。本治療は慢性下気道感染症

の予後を著明に改善し、呼吸器感染症の化学療法のあり方を一変した画期的な治療法である。本講演では現在のマクロライド長期治療の問題点と展望について臨床的に明らかにしていきたい。第一は erythromycin (EM) 無効例に対する治療法である。EM 無効13例に対し clarithromycin (CAM) 長期投与を行ったところ11例に有効であった。しかし、そのうち4例は1年前後をピークに有効性が低下し、維持できなかった。その背景として、これらの症例では気管支拡張が高度の進行例であった。さらに CAM 無効の症例があり、azithromycin (AZM) の長期投与を試みたところ投与後1年間は血液ガス、喀痰量に改善が見られ、他の抗菌薬の併用回数が著しく減少しており EM・CAM 無効例には AZM が有効である。第二はマクロライド長期治療の終了時期である。今回の検討からは進行例でない症例で臨床症状が消失するほどの臨床効果が得られれば EM 長期治療を終了してもよいと考えられる。第三はマクロライド薬の抗菌力以外の作用の臨床応用である。われわれは biological response modifier としてのマクロライド薬に注目した。非小細胞肺癌に対する CAM 長期投与により生存期間が延長し、CAM 投与3か月後には体重、コリンエステラーゼ、ヘモグロビンが有意の改善を示した。その作用機序として CAM 投与により IL-6, TNF- α , IL-10 は抑制され、IL-12, IFN- γ の発現が増強した。これらのことから、CAM は担癌宿主において Th-1 優位へと導き有効性を発揮している可能性が示唆された。非小細胞肺癌に対するマクロライド長期治療は、患者の QOL を向上し生存期間の延長を可能にする生活改善薬となりうる可能性が考えられる。

③ 抗菌化学療法とサイトカイン

河合 伸

杏林大学第一内科

細菌感染症においては、体内に進入した細菌に対してさまざまな生体防御機構が発動され、いわゆる炎症反応が成立する。

生体内に進入した細菌は、それ自体の増殖により炎症を惹起し生体に悪影響を与えるのみでなく、菌体成分であるエンドトキシン (LPS) や外毒素 (スーパー抗原) などによりショック、DIC あるいは臓器障害など重篤な生体反応を引き起こすことが知られている。これら感染症に伴う炎症の初動は、まず T-リンパ球に認識され、マクロファージから TNF, IL-1, IL-8 などのサイトカインが産生され、これら炎症性サイトカインにより好中

球が活性化されることから始まる。これら活性化された好中球は、進入細菌を貪食・殺菌するが、この際に産生される活性酸素やプロテアーゼは、生体組織に対しても障害をおよぼすことになる。過剰な炎症は、TNFを中心とした炎症性サイトカインの過剰産生によってもたらされるが、炎症抑制性サイトカインにより制御されることが知られている。一方、これら細菌感染症の治療において抗菌薬は、欠くべからざるものであり、これら抗菌薬がサイトカインに与える影響を知ることは、感染の治療のみでなく、感染症に伴う炎症の進展を考える意味においても重要と考えられる。

今回、これら細菌感染症に伴う急性炎症の進展における抗菌薬の作用として、炎症性サイトカインであるTNFと抗炎症性サイトカインのIL-10にあたる影響について観察した。その結果、LPS投与マウス実験においては、AZM、CPFXにおいてTNF抑制およびIL-10の増加作用がみられ、また*K. pneumoniae*マウス肺炎実験においては、CPFX単独投与で同様の傾向が得られ、またCAZとAZM、FOM併用において感染初期のTNFの増加抑制が観察された。

またこれら薬剤がリンパ球に与える影響をTNF、IL-10、IL-2、IL-2レセプターの変化から*in vitro*で観察した。TNFは血清添加、およびIL-2添加群ともにFOM、AZM、CPFXにおいて増加が抑制され、IL-10に関してはAZM、CPFXで増加が示されこれら薬剤の抗炎症作用が示された。一方、IL-2、可溶性IL-2レセプターはともに増加が示され、炎症促進と抑制の両作用が考えられた。

以上の結果から、FOM、AZM、CPFXは感染初期における炎症反応の抑制、さらにAZM、CPFXについては抗炎症作用のみでなく、一方で炎症をサポートするといういわゆるmoderatorとしての作用を有することが示された。臨床的には、感染初期からこれら薬剤を、的確な抗菌剤とともに併用することで過剰な炎症反応を制御し、重篤な合併症の発生を予防し、また一方で感染症の遷延化に対しても効果が期待されると考えられた。

④ 内臓真菌症の早期化学療法

二木 芳人

川崎医科大学呼吸器内科

内臓真菌症は、近年わが国でも注目される重要な日和見感染症の1つである。にもかかわらず、臨床医のそれに対する意識はまだ低く、優れた診断法や治療薬の不足がさらに本症の治療効果を低くしている。現在われわれが使用できる内臓真菌症治療薬は限られたもので、当然新薬開発も華々しく、なかには期待度の高いものもある。しかしそれらがわれわれの手元に届くのはまだ先の

ことである。したがってわれわれは現在の与えられた状況下で、より効果的な治療法を模索する必要がある。

代表的な内臓真菌症として、カンジダ敗血症とアスペルギルス肺炎を取り上げてみると、両者の早期化学療法のあり方には多少の相違がある。すなわち比較的有効性が高く、安全性にも勝るトリアゾール系抗真菌薬が存在するカンジダ症では、つきつめれば予防投与やほとんど根拠のないempiric therapyを積極的に行えば、予後改善はとりあえず得られるであろう。しかし、これは明らかに乱用をも意味するもので、耐性化の助長や経済性の低下が予測される。欧米ではすでにさまざまな角度から経済性が検討されているが、わが国でもプロスペクティブな検討が不可欠であろう。今回われわれが試みたカンジダ敗血症におけるempiric therapyの経済性の試算では、優れた経済性を良好な治療効果と共に得るためには、より感度・特異性の勝る診断法の開発が重要で、それにもとづくearly presumptive therapyを心がけることと結論された。

他方、優れた治療薬が不足しているアスペルギルス症では、新しい治療薬の開発がまず望まれるが、現時点ではカンジダ症以上に早期の強力な化学療法の開始が不可欠である。したがって、患者状態の把握からその発症を予測し、やはりより優れた診断法を確立し、症状発現と同時かそれ以前に強力かつ積極的な治療を行うことが望まれる。近年の新しい診断法はこれに近づきつつあるが、まだそれを運用する臨床医の技量に負うところも多い。

⑤ 細菌 biofilm—その構造と病原性

公文 裕巳

岡山大学・泌尿器科

感染症の原因としての細菌バイオフィームとは、細菌が感染病巣局所において菌自身が産生する菌体外多糖(グリコカリックス)からなる粘液状の錠のなかでコロニーを形成した状態である。この錠そのものが病巣局所への固着性と病態の難治性と多様性を支配しており、多くの慢性感染症の原因となる。

細菌の産生する菌体外多糖は菌種によりその組成は異なるものの、緑膿菌のアルギン酸と同様に多価の陰性荷電を有するポリマーとして、陽イオン交換樹脂様に作用する。周囲の無機物や有機物などの陽性荷電物質を菌体外多糖内に取り込み、菌種および病巣環境に応じたきわめて変化に富むEPS(extracellular polymeric substance)を形成する。その結果としてEPSは、細菌抗原の隠蔽による炎症反応の軽減作用、アミノ配糖体などの水溶性塩基性抗菌薬の捕捉による透過性障害、貪食細胞に対する直接的機能低下作用、2価イオンの付着によ

る感染結石の形成のほかに、免疫複合体の沈着にともなう immune-mediated inflammation の惹起などをとおして慢性持続感染症の病態を修飾する。バイオフィルムの形成は、ある意味では生体と細菌との静かなる共棲的相互関係（無症候性慢性持続感染症）の成立と言えるかも知れない。しかし、化学療法にても見掛け上の除菌しか得られないことから感染は持続し、局所状態の悪化に伴い急性増悪を示す。

一方、細菌バイオフィルムは薬剤耐性遺伝子の直接関与しない増殖様式に起因する耐性機構であるが、薬剤耐性菌の選択、耐性の濃縮、伝達という遺伝情報の交換の場となりうる。したがって、現時点においてバイオフィルム感染症に対して積極的に除菌を期待しうる化学療法は考案されていないが、耐性菌の院内定着と交差感染の防止という観点から対処しうることは少なくない。積極的予防策を含めた治療戦略の立て直しが急務である。

⑥ AIDS の予防的治療

—抗 HIV 併用療法時における耐性検査とその意義—

岡 慎一

国立国際医療センター、エイズ治療研究開発センター

現状での HIV 治療における大きな問題点は、耐性ウイルスの出現をいかに早く察知し治療に反映させていくかという点にある。

耐性ウイルスの判定法としては、臨床的にウイルス量の増加や CD4 リンパ球数の減少などを目安に判断することが多いが、より科学的に治療を行っていくためには耐性ウイルスの検出法の開発が不可欠である。耐性ウイルスの検査法は、大きく分けて 1) genotypic assay (遺伝子配列から判定) と 2) phenotypic assay (生物学的性状から判定) の 2 つがある。共に一長一短はあるが、現状では簡便性から genotypic assay が主流である。われわれの検討では、治療開始後 3 か月目でウイルス量が 10^4 /ml に留まった患者は 9 か月以内に全例耐性ウイルスが出現していたのに対し、 10^3 /ml 以下に抑えられた例では 9 か月後においても 1 例も耐性変異の獲得はなかった。これに対し、3 か月後のウイルス量がこの中間に留まってしまった例では、その後ウイルス量の増加した例においては、3 か月目にすでに耐性変異が見られていた。このことから治療開始後 3 か月目にウイルス量が 10^3 /ml に留まってしまった患者において耐性検査を行うことがもっとも意味があるという結果が得られた。

さらにわれわれは、phenotypic assay についても迅速で簡便な検査法を確立しつつある。従来は、phenotypic assay は時間がかかること、技術的に難しいことより一般化されていなかった。われわれは、Magic 5 A

clone 1-10 (国立感染研巽博士より分与) を用い、通常のリンパ球法では 3 か月近くかかっていた phenotypic assay を、2 週間で結果を出せるよう改良した。検出感度などの問題点は残るが、臨床経過を反映した検査方法となる可能性がある。

予防的治療を行う経過中に耐性ウイルスを生じ、さらに他の薬剤に対する交差耐性を獲得してしまうようなウイルスが出現してしまえば、予防的治療は失敗といえる。より科学的な治療の重要性が高まりつつある。

⑦ ウイルス感染症の化学療法

—抗ウイルス剤によるインフルエンザの予防と治療—

菅谷 憲夫

日本鋼管病院小児科

アマンタジンは、昨年末に、A 型インフルエンザ感染症の治療薬として承認された。予防的に使用すると、75% の発病防止が報告され、ワクチンと等しい有効性がある。内服開始後、24 時間以内に有効血中濃度に達する。ワクチンを接種する前に流行がはじまった状況下では、ワクチン接種と同時に、アマンタジンの内服を開始して、14 日後に抗体が上昇した時点で、アマンタジンを中止する方法が有効である。アマンタジンを予防的に使用すると、高率に、副作用がみられる。食欲不振、不眠など、主に、消化器と中枢神経に見られる。アマンタジンの予防内服は、老人ホーム、など、院内流行のリスクが高く、一方、副作用の管理可能な施設内に限るべきであるが、その場合でも、施設でのインフルエンザワクチン接種の徹底が前提となる。ワクチン接種をしないで、院内感染予防をアマンタジンにのみ頼ってはならない。

アマンタジンを治療に用いる場合、発病後 48 時間以内に投与すると軽症化の効果がある。アマンタジンは治療投与すると高率に耐性ウイルスが出現する。高齢者やハイリスク群に、A 型インフルエンザの可能性が考えられた時は、積極的に、早期から、アマンタジンを使用すべきである。アマンタジンの治療投与では迅速診断による、A 型インフルエンザ感染症の確認が有用である。

新しいインフルエンザの治療薬として、neuraminidase inhibitor が開発中である。zanamivir (GG 167) と GS 4104 で、今後、インフルエンザの治療と予防に大きな影響を与えると考えられる。特徴としては、1) A 型にも、B 型インフルエンザにも有効である。2) アマンタジンにみられるような、痙攣、不眠などの副作用はない。3) 耐性ウイルスの出現の率が低く、耐性ウイルスは、感染力が低下する。

(8) ヘリコバクター感染症の治療

藤岡 利生

大分医科大学第二内科

H. pylori 感染症の治療を考える上で最も重要なことは、その適応疾患の決定と適切な治療法の選択である。すでに、欧州、米国およびアジア太平洋地区では除菌治療のガイドラインが発表されている。わが国では、日本消化器病学会が定めた臨床治験のためのガイドラインが存在するが一般の臨床現場でのガイドラインはまだ存在しない。全世界的には、本菌陽性の消化性潰瘍および低悪性度胃 MALT リンパ腫が適応疾患と考えられているが、胃癌の発症予防を目的とした胃炎およびその他の疾患の除菌についてはさらに慎重な検討を要する。除菌治療法としては、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) と抗菌薬を2種類同時に併用する3剤併用療法が一般的である。現在、わが国でもこの3剤併用療法の有効性の確立に向けて最終的な臨床試験が進行中であり、これまでに得られた国内での基礎的および臨床試験成績と海外での臨床試験成績を加えて保険適応承認のための申請が提出されており、一刻も早い承認が望まれる。

耐性菌の存在が除菌の成否に大きな影響をおよぼすことが知られている。近年、本菌の除菌治療に用いられる抗菌薬に対する耐性率が増加する傾向にある。除菌治療に際しては、耐性菌の頻度を知ることが重要であり、今後も耐性菌のモニタリングが重要である。さらに、不十分な除菌治療が行われることにより、除菌不成功例においては除菌治療後に薬剤耐性 *H. pylori* の頻度が増加する傾向にある。

今後、本菌に対する除菌治療が広く一般臨床で行われるようになれば、耐性菌に対する対策を十分に考えた除菌治療を考慮する必要がある。現状では、耐性菌の出現を防ぐためには初回治療をより強力に行うことや regimen にアモキシシリンを併用することなどが有望視されているがなお今後の検討が必要である。耐性菌に対する除菌治療のためには、新しい抗菌薬や治療ワクチンの開発が今後の重要な研究課題となる。

(9) 抗菌剤開発における適正な治験のあり方

森 和彦

医薬品機構治験指導部

わが国における抗菌剤の治験は、問題山積みであることが明らかになっている。その1例は、数年前に、複数の新規広域抗生物質の第三相比較試験成績が、対照薬に対する非劣性をいずれも証明できなかったことであ

る。それらの審査の際に治験データの質の著しい低下が明らかとなり、従来のプロトコル、実施体制の限界や問題点が一気に顕在化している。また別の事例として、薬物動態試験 (特に小児領域) や治験中の有害事象の多発が問題となった事例もある。この他に、GCP 遵守における問題・疑念の事例は多数ある。

これらの背景事情として、多種類の経口・非経口抗菌剤が幅広く日常診療で使用されるため、評価に適した新鮮例が少ないこと、人口の高齢化に伴い、器質的背景を持つ慢性感染症や免疫低下状態での感染症の症例が多くなり、抗菌剤の使用方法や目的が多様化したこと、強力かつ広域スペクトラムの抗菌剤を用いた、いわゆる Empiric Therapy の普及、感染症専門医の減少など多数ある。

さらに新 GCP (ICH-GCP) の施行により治験実施の難易度が飛躍的に上昇したことや、ICH ガイドラインにより、ブリッジング試験による海外臨床データの利用や薬物動態などの臨床薬理試験データの重要性が急速に高まっていることも挙げられる。

以上のことを踏まえ、プロトコル作成にあたり、仮説検証の考え方を明確に盛り込むこと、可能な限り臨床効果、菌学的効果、薬物動態を関連づけて評価できるように計画すること、感染症治療の最新の状況を踏まえ、実地臨床で役立つデータ収集をめざすこと、また治験実施に際しては、モニタリングを徹底するなど海外臨床データとの比較に耐えられる臨床データの収集・質管理を行うことが重要である。

また、日常の診療において、被験者に感染症の治療の理論と実際を十分に説明し続けることにより治験へのより良い理解が得られ、より多くの患者の治験への参加を促すのではないだろうか。

10 腸球菌の臨床的意義と対策

松本 哲朗

産業医科大学泌尿器科

腸球菌は *Enterococcus* 属の総称であり、この中に約 20 種の菌種が知られている。これらの菌は、主に下部消化管内で正常細菌叢を構成する常在菌であるが、種々の臨床材料からの検出され、増加傾向にある。*E. faecalis* がもっとも多く分離され、それ以外では、*E. faecium*, *E. avium* が多く分離される。まれに *E. casseliflavus*, *E. durans*, *E. gallinarum* なども分離されることがある。腸球菌は病原性と薬剤耐性が臨床的には重要な問題点である。

腸球菌は、物理的、化学的刺激に比較的強く、温度、浸透圧、酸度などの環境に耐えて発育することができるが、病原性はあまり強くない考えられている。腸球菌の

病原性因子としては菌体外蛋白, 細胞毒素, 活性酸素産生, 凝固因子などとされている。腸球菌は尿路からの分離がもっとも多く, 複雑性尿路感染症では, *E. faecalis* は20~30%の割合で分離され, その他の *Enterococcus* 属を含めると30~40%にもものぼる。*E. faecalis* の単独感染で, 約半数は症状を有しており, また, 白血球増多, CRP上昇, 発熱などの症状, 所見を有する症例が20~40%に認められ, 明らかな病原性が確認される。

腸球菌はセフェム系薬剤には自然耐性を有し, その他の薬剤にも獲得耐性を示している。最近では, *E. faecium* や *E. avium* のアンピシリン耐性, *E. faecalis* のゲンタミシン耐性, 多くの腸球菌のキノロン耐性が進んでいる。

近年, VREによる院内感染が問題となり, VREに対する対応が検討されてきた。わが国では, VREの院内感染がいつおこっても不思議ではなく, 院内感染対策の重要性が再認識されてきた。

⑪-1 Current Status of Clinical Trials on Antimicrobial Agents According to GCP Guidelines in China

Li Jia-Tai

Institute of Clinical Pharmacology, First Teaching Hospital, Beijing Medical University

Abstract Clinical trial of new drug in China must be approved by the drug regulatory authorities, the State Drug Administration (SDA). The procedure of application for clinical trial of IND and for marketing of new drug was shown in the figure. Clinical Pharmacology Bases (CPBs) are clinical trial centres (CTCs) established by drug regulatory authorities and located in university hospitals or city general hospitals.

After receiving a document of Clinical Trial Approval assigned by SDA, the CPB of antimicrobial agents will meet the representative of Sponsor and sign contract for conducting clinical trial according to GCP guidelines. Before and during preparation of protocol for clinical trial on antimicrobial agents, both ethical and scientific considerations should always be kept in mind.

Ethical Considerations:

1. Clinical trial should be conducted in accordance with

- Ethical principles of Declaration of Helsinki
- GCP Guidelines
- SDA regulatory requirements

2. Benefit/risk should be justified before the trial
3. Be assured that the right, welfare, safety and confidentiality of the trial subjects have been well considered.
4. Protocol, CRF and informed consent should be approved by the Ethics Committee before the trial
5. The informed consent should be freely given by the trial subject before the treatment
6. The medical care should always be the responsibility of the trial doctors
7. Everyone involved in the trial should be qualified and well trained
8. Quality control system of the trial should be established

Scientific and Technical Considerations:

1. Clinical trial on antimicrobial agents should be conducted in accordance with
 - GCP Guidelines
 - National Guidelines for Clinical Studies on New Antimicrobial Agents
 - SDA regulatory requirements
2. Diagnosis: Clinical and microbiological diagnosis both are required
3. Overall culture positive rate should be $\geq 80\%$
4. Disc susceptibility test according to NCCLS
5. All of isolates from trial subjects should be kept well and sent to the leading sites for re-identification and determination of MICs
6. Selection of control drug:
 - Class I new drug
 - Select one of same family drug already marketed to be used as control compound
 - Generic drug
 - The original product or one of the marketed same drug with good quality
7. Number of trial subjects should be considered
 - ① according to the requirements of SDA
 - ② according to the statistical requirements

$$n = \frac{P_1 \times (100 - P_1) + P_2 \times (100 - P_2)}{(P_2 - P_1)^2} \times f (a \cdot \beta)$$

n = number of subjects required;

P_1 = efficacy rate of control drug;

P_2 = estimated efficacy rate of test drug;

a = type I error; β = type II error

if $P_1 = 90\%$, $P_2 = 95\%$, $a = 0.05$, $\beta = 0.10$,

$1 - \beta = 0.9$

$$n = \frac{90 \times 10 + 95 \times 5}{(95 - 90)^2} \times 10.5 = 578$$

8. Number of trial sites: 3–5 clinical trial sites are suitable for conducting a clinical trial with total number of trial subjects around 200 cases (100 pairs)

9. Four grades were recommended by Drug Evaluation Committee for assessment of therapeutic efficacy: Cure; Markedly Improvement; Improvement; Failure.

$$\text{Efficacy rate (\%)} = \frac{\text{No. of cure cases} + \text{No. of MI cases}}{\text{No. of total enrolled cases finishing treatment}} \times 100$$

Criteria for Cure = Clinical (signs and symptoms), laboratory and microbiological results change to normal.

10. Assessment of bacterial responses: Eradication; Partial eradication; Persistence; Colonization; Reinfection.

In order to control the quality of clinical trial, Standard Operation Procedure (SOP) of clinical trial including SOP before the trial, SOP during the trial and SOP after the trial were firstly started in our Clinical Trial Research Centre since 1995. Now it has been widely spread to all of the CPBs.

Conclusion:

1. In general speaking, clinical trial on antimicrobial agents according to the requirements of GCP Guidelines in China is similar to those in other countries with clinical trial QC system in accordance with WHO–GCP Guidelines or ICH–GCP Guidelines.

2. It is emphasized in China that microbiological evaluation is essential, which includes microbiological diagnosis, assessment of efficacy, bacterial responses, sensitive rate of the clinical isolates to the test drug.

3. The use of four grades criteria instead of three grades criteria for the evaluation of therapeutic efficacy has been widely accepted and showed more stable clinical results between site of site.

①–2 Resistant *S. pneumoniae* Isolated in Taiwan

Cheng–Yi Liu

Section of Infectious Diseases

Taipei Veterans General Hospital

National Yang–Ming University

Since the first human isolate of penicillin–nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* was reported in 1967, there has been a dramatic increase in the prevalence of *S. pneumoniae* with diminished suscep-

tibilities to penicillin and other antimicrobial agents in many parts of the world, including Taiwan. The global emergence of antimicrobial resistance in *S. pneumoniae* has become a considerable concern, as it poses serious dilemmas for the treatment of invasive pneumococcal infection.

So we collected and serotyped 550 clinically significant *S. pneumoniae* isolates from 14 geographically separate laboratories in Taiwan. MICs were determined by an agar dilution method. Of the 550 isolates, 310 (56.4%) were resistant to penicillin (MIC > 0.12 ug/mL), 238 with intermediate resistance and 72 with high–level resistance. Isolates with intermediate resistance were observed most frequently in patients aged under 4 years, whereas those with high–level resistance were mostly from those aged over 65 years. Most penicillin–resistant pneumococci were of serotypes 19 F and 23 F and resistance rate within these serotypes were 87% and 91% respectively: fourteen other antibiotics were tested beside penicillin: 83% of isolates were resistant to tetracycline, 74% to azithromycin, 69% to erythromycin, 52% to clindamycin, 23% to chloramphenicol, but fewer than 2% to cefotaxime and ceftriaxone. None was resistant to teicoplanin and vancomycin. Multi–drug resistant strains (those resistant to three or more chemically unrelated antibiotics) were found widely in each serotype or group, but were most frequent in types 19 F and 23 F. The emergence and spread of these latter strains has made antibiotic selection more difficult, but both are covered by the current 23–valent pneumococcal vaccine, as were 82% of the isolates from blood and eight of the nine from cerebrospinal fluid.

①–3 The Emergence of Vancomycin–Resistant Enterococci (VRE) in Korea

Woo Joo Kim

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine

Since first isolated in Europe in 1986, vancomycin–resistant enterococci (VRE) have emerged as a major nosocomial pathogen, particularly in the United States. In the United States, the incidence of VRE have increased from 0.3% in 1989 to 7.9% in 1993. In 1993, nearly 14% of enterococci isolated in intensive–care units were resistant to vancomycin. VRE are

increasingly isolated in certain hospitals, especially in large, tertiary-care hospitals and intensive-care units. Although numerous outbreak investigations have reported success in eradicating one or more strains of VRE, there are also a lot of reports in which VRE have become endemic in large hospitals. VRE are often resistant to all clinically effective antibiotics and cause high mortality in the immuno-compromized patients. The current situation is especially problematic since no known effective therapy exists for life-threatening, VRE infections. The report that the vancomycin resistance genes can be transferred to *Staphylococcus aureus in vitro* and *in vivo* is further cause for great concern.

Recently, VRE have been reported in an increasing number of countries outside Europe and the United States, such as Australia, Japan, Singapore, Taiwan and Korea. Obviously, VRE has become an emerging international threat to public health. The first vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolate in Australia was isolated from a liver transplant recipient in Melbourne in 1994. Since then, there have been several reports of VRE in Australia. A case of VRE was reported in 1996 in a National Burn Center in Singapore. In 1998, the first clinical isolate of high-level vancomycin-resistant *E. faecium* was isolated from a urine sample in Japan. In 1999, Lu et al. reported the emergence of vanB type vancomycin-resistant *E. faecium* in Taiwan.

Epidemiologic studies in Western countries suggested the use of vancomycin is one of the important risk factors for the emergence of VRE. The annual consumption of glycopeptide antibiotics, vancomycin and teicoplanin, have increased markedly during the 1990s in Korea. This clearly indicates proportionately increased usage of glycopeptides with the growing prevalence of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) among the clinical isolates from the hospitals, which increased from 55% in 1992 to 72% in 1997. It is certain that the large use of vancomycin will affect the emergence of VRE in Korea.

In 1992, the first clinical vancomycin-resistant *E. durans* of VanA phenotype was isolated from a Korean patient with acute leukemia. In 1995, there were reports of focal outbreak of *vanB* genotype vancomycin-resistant-*E. faecium* in intensive-care units of Korea University Guro Hospital and sporadic cases of *vanA* genotype VRE infections in another university hospital. Since then patients with VRE

infection or colonization have been increasingly reported from major university-affiliated hospitals. We documented that the prevalence of VRE was 1% (2/202) among clinical enterococcal isolates in 1996. A nationwide antimicrobial susceptibility survey in 1997 demonstrated that the prevalence of vancomycin resistance were 1.0% among *E. faecalis* and 2.9% among *E. faecium* isolates. There have been increasing reports of VRE infection or colonization in Korean hospitals in the latter half of the 1990s. Peck et al. documented the prevalence of rectal VRE colonization among patients in a tertiary care hospital was 8.1%. In 1996, Jeong et al. even reported two isolates of VanB type VRE which were imported from the United States. The prevalence of rectal or stool colonization of VRE among patients range from 2% to 24%, which varied according to the characteristics of patients under study. The main enterococcal species were *E. faecium* rather than *E. faecalis*. VanA type VRE, which were resistant against both vancomycin and teicoplanin, are more common than VanB type VRE.

Clinical VRE infection were reported in urban, university-affiliated hospitals across the country, including Seoul, Pusan, Kwangju, and Suwon. The documented factors for VRE colonization/infection among reported cases were patients with acute leukemia and other hematologic malignancies, hospitalization in ICUs and the previous use of 3rd-generation cephalosporins and vancomycin. The majority of reports have been confined to special units, such as hemato-oncology and intensive-care units. Most of VRE infections in Korea are hospital-acquired, and will follow the pattern of VRE emergence in the United States. VRE have now been documented in many university-affiliated medical centers. We are concerned about the possible inter-hospital spread of VRE infection. They will join methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), which has already established endemicity in many of these institutions.

In Europe, the association between the recovery of VRE from farm animals and the use of avoparcin at sub-therapeutic doses for growth promotion has been confirmed by epidemiologic studies. A possible source of VRE is the food chain since VRE have been isolated from farm animals and animal by-products in several European countries. The 1999 report demonstrated the prevalence of high-level VRE from pig and poultry

farms in Korea was 2.58%. The animal feed additive, avoparcin used in the livestock farms in Korea and now its use has been prohibited. There are no reports of the community-acquired VRE infection yet, but epidemiologic study for elucidating the relationship between animal by-products contamination of VRE and human infection is urgently required.

In conclusion, there have been an increasing number of reports of VRE colonization or infection in Korea during the 1990s. Although the prevalence of VRE among clinical isolates is still low in Korea, its emergence in large hospitals is of great concern because of the high prevalence of MRSA and the potential dissemination of glycopeptide resistance

genes to *S. aureus*. The incidence of VRE is expected to increase due to the high level of selective pressure by massive use of glycopeptide antibiotics in Korean hospitals. VRE will become a serious public health problem in the future, as has been observed already in North America. There is an urgent need to establish a national surveillance system for VRE infection and to study the epidemiology of emergence and the spread of VRE in Korean hospitals and communities. We must also develop strategies to prevent the emergence and further spread of VRE within Korean hospitals, implement effective infection control measures, and antibiotics must be used prudently.