

## 第6回臨床試験指導者制度講習会講演抄録

臨床試験指導者制度委員会 委員長 砂川慶介

日時: 平成11年10月16日(土) 午後6時~7時30分

会場: 砂防会館シェーンバッハ・サポー

司会: 砂川慶介(北里大学医学部感染症学)

### 司会のことば

砂川慶介

北里大学医学部感染症学

多くの会員のご指導・ご協力で講習会も会を重ねて第6回となった。

臨床評価の施設間差をできるだけ少なく、より科学的かつ公平な評価を目的として日本化学療法学会では抗菌薬臨床評価制定委員会を設け、検討を続けてきた。

今回の講習会では呼吸器系の委員である渡辺彰先生、泌尿器系委員である小野寺昭一先生に薬効評価基準について解説をお願いした。

わが国の「抗菌薬臨床評価のガイドライン」で主軸となる2疾患群について評価方法を理解することは各科

の臨床試験にあたっても有益であると考えている。

さらに臨床試験の実施にあたって最近注目されている治験コーディネーター(CRC)と治験責任医師・分担医師の協力について、この方面で活動がもっとも盛んな聖マリアンナ医科大学の川合眞一先生に解説をお願いした。

今回は臨床治験実施にあたっての基本的な事項であるが、参加者が自覚をもってよい治験が実施できるよう願っている。

## 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法について

渡 辺 彰

東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野

## はじめに

医薬品の臨床評価に関する国際的ハーモナイゼーションの機運の下、わが国でも新規抗微生物薬の臨床評価に関する各領域のガイドラインが本学会から提示された。呼吸器感染症については、抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会が1997年の第45回総会で提案した評価法が翌1998年に発効したが、その後、いくつかの抗微生物薬の治験プロトコールに組み入れられてようやく動き出したのが現状である。したがって、この評価法を実際の治験成績から検証するのはまだ困難なので、ここでは、この臨床評価法が制定された背景を概説すると共に、その内容について検証することとした。なお、本稿は、第45回総会のシンポジウム1「新抗菌薬臨床評価の現状と問題点—新しいガイドラインの位置づけ—」における著者の発表内容記録<sup>1)</sup>に重複する部分が多いことを最初にお断りしたい。

## I. 「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」制定の背景

わが国では、1989年10月に医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP: good clinical practice)が厚生省により制定され<sup>2)</sup>、翌1990年2月から施行されたが、当時の抗菌薬臨床評価のマニュアルとしてはいわゆる桑原案と紺野案がガイドラインとして用いられていた。しかし、1990年代に入って医薬品の臨床評価に関する国際的ハーモナイゼーションの動きを受けて新しいガイドラインを作成することが日本化学療法学会で企図され、1993年に呼吸器/尿路/外科各領域の分科会から構成される抗菌薬臨床評価法制定委員会が設立された。著者の属する呼吸器系委員会は、わが国における臨床評価法の総論と呼吸器領域の各論を作成する2つの任務を与えられたが、制定作業にもっとも参考となったのは1992年の米国食品医薬品局(FDA)と米国感染症学会(IDSA)によるgeneral guideline<sup>3)</sup>と呼吸器領域のguideline<sup>4)</sup>、およびこれと95%以上の整合性を持つ1993年のヨーロッパ臨床微生物・感染症学会(ASCMID)によるguideline<sup>5)</sup>であった。

総論の作成に当たって委員会は、同時期に砂川ら<sup>6)</sup>が、厚生科学研究費補助金によって作成中であった「院内感染対策としての抗菌薬適正使用に関する研究」の中の『新規抗微生物薬の臨床評価の在り方について』との整合性を図りつつ作成して、1996年の第44回総会で『抗菌薬の臨床評価に関する一般指針(案)<sup>7)</sup>』として報

告し、1年後に発効した。呼吸器系委員会はさらに、各論である『呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法』の作成を試み、1997年の第44回本学会総会<sup>8)</sup>と本学会誌<sup>9)</sup>で『案』として報告し、1998年の第45回総会後に発効すると共に、本学会の英文誌に報告してその内容を欧米にも問うた<sup>10)</sup>。

## II. 疾患区分と臨床評価の基準

呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法<sup>8-10)</sup>の構成は、I)序論、II)急性上気道炎群、III)肺炎、IV)慢性肺疾患の急性増悪、にわかれており、対象となる疾患はII)~IV)の3疾患とした。米国感染症学会のガイドライン<sup>4)</sup>では、①連鎖球菌性咽頭炎・扁桃炎、②中耳炎、③副鼻腔炎、④気管支炎、⑤肺炎、の5疾患を要求しているが、②と③は耳鼻科の疾患であるとしてわが国では外すと共に、上気道炎に近い病態の急性気管支炎を扁桃炎や咽頭炎と共に急性上気道炎群として包括した。また、米国には記載のない慢性肺疾患の急性増悪を対象疾患としたが、わが国におけるこれまでの治験や抗菌薬使用の実情を反映したものである。微生物学的な適応は、米国では起因菌の明らかな症例に限定しているが、本評価法では起因菌不明でも良質な検体の例をも採用することとし、また、マイコプラズマ感染症やクラミジア感染症などの診断基準を明記した。

臨床評価に必要な基準としたのは、いずれの疾患群においても診断基準(評価対象採用基準)、重症度と重篤度の判定基準、および有効性判定基準の3つであり、さらに抗微生物薬投与終了後の経過を観察して最終評価を行うこととした。

## III. 診断基準(評価対象採用基準)

臨床評価に適する症例を選択する基準、すなわち評価対象採用基準としては、臨床所見と微生物検査を含む臨床検査成績を複数とりあげ、これを必須項目と選択項目とにわけた。表1に示すように、必須項目を必ず満たした上で、選択項目のいくつかを満足する例のみが採用症例となるが、疾患群ごとに必須項目と選択項目の種類と数が異なる。たとえば、細菌性の急性上気道炎では、良質検体の例を含む起炎微生物の確定が必須であり、他の4項目(白血球数増多、桿状核球増加、CRP増多、発熱)のうち2つ以上が満足されれば採用となる。非細菌性上気道炎では、治験例の解析結果から持続性の咳嗽と咽頭痛が重要、と判明したので、これを加えて6つのうち3つ以上が満足されれば採用とした。なお、

これらは、多数の症例記録の解析から相関度の高い項目を抽出したものである。

表2には、急性上気道炎群の治験実施症例が表1の選択基準に合致する率を示した。急性上気道炎群ではこれまで二重盲検比較試験がほとんど行われてこなかったため、解析に用いた例はすべて主治医の判断による採用例ではあるが、扁桃炎と気管支炎では7割あるいはそれ以上が選択基準に合致していた。咽頭炎に多い非合致例の多くは、微生物学的検査が不十分な例や、平熱例、CRP正常値例あるいは欠測例であるが、このような例は、臨床評価という治験の目的に照らし合わせても、本

表1. 症例の選択基準（評価対象採用基準）

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

\* 良質な検体を得た例や血清学的診断基準を満たす例を含む  
 \*\* 持続する咳嗽および咽頭痛の2つにわたる  
 \*\*\* 肺炎の存在を否定する意味で必要  
 \*\*\*\* いずれか1つ以上があること

急性上気道炎群	
細菌性	選択項目；4つのうち2つ以上を満足
非細菌性	選択項目；5つのうち3つ以上を満足

肺炎	
必須項目；****のいずれか1つ以上でよい	選択項目；4つのうち2つ以上を満足

慢性肺疾患の急性増悪	
選択項目；	この3つがあることが望ましい

来除外されるべき症例であると考え。表3には、慢性肺疾患群の二重盲検比較試験に採用された治験症例が表1の選択基準へ合致する率を項目別に示した。解析対象は4試験における計262例であるが、合致率は体温が58%~71%、白血球数が48%~69%、CRPは86%~100%であった。CRPにおける合致率が特に高く、このことを受けて慢性肺疾患群ではCRPを必須項目とした。

#### IV. 重症度と重篤度の判定基準

感染症重症度の判定基準の実際に触れる前に、治験実施症例における重症度別の体温、白血球数およびCRPの分布を検証した。図1には、急性扁桃炎例において治験担当医が判断した重症度の別に、体温と白血球数、CRPの平均値を経口薬と注射薬とにわけて示したが、経口薬投与群と注射薬投与群では重症度区分が異なっていることが判明した。たとえば、白血球数は計1,011例で計測されているが、経口薬投与群の重症例は注射薬投与群の軽症例や中等症の例とほとんど同じ値を示している。他の項目についても同様の傾向が見られ、このことは、主治医があらかじめ経口薬投与群と注射薬投与群とにわたる重症度判断を行った上で、さらに、それぞれの群の中で別個に重症度判断をしているものと思われる。

これに対して委員会では、経口薬/注射薬の別にとられずに統一の重症度基準を作るべきである、と判断し、表4のように統一した基準を策定した。すなわち、重症度の区分は従来からの区分を踏襲して軽症、中等症、重症の3段階としたが、軽症と重症の基準を先に

表2. 急性上気道炎群で治験を行った症例における選択基準への合致の状況

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

非合致の理由（特に咽頭炎）

- ① 微生物学的検査不十分例や膿性検体（-）例
- ② 平熱例やCRP正常値例
- ③ 評価項目の欠測（特にCRP）

表3. 慢性肺疾患急性増悪の治験症例において項目別に見た選択基準合致率

評価項目	試験名（解析対象例数*）			
	FK-037 vs CAZ (58例)	SCE 2787 vs CAZ (100例)	T-3761 vs TFLX (66例)	AZITHRO vs CAZ (38例)
体温 ( $>37^{\circ}\text{C}$ )	71%	63%	58%	58%
白血球数 ( $>8,000/\text{mm}^3$ )	62%	69%	48%	50%
CRP ( $>0.7\text{ mg/dL}$ )	100%	95%	86%	95%

\*解析対象は、起炎菌が確定して血液検査が追跡可能だった例に限定

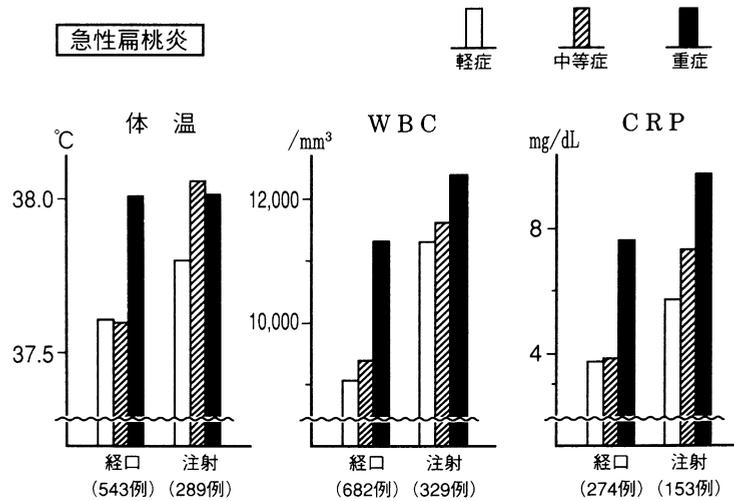


図1. 急性扁桃炎の治験例における重症度別、剤型別の体温と白血球数、CRPの平均値。担当医の判断した重症度は経口薬投与群と注射薬投与群では異なっている。計1,011例で計測された白血球数では、経口薬投与群の重症例が注射薬投与群の軽症例や中等症の例とほとんど同じレベルである。他の項目も同様の傾向であり、担当医は、最初に経口薬投与群と注射薬投与群とにわたる重症度判断を行い、次いで、それぞれの群について重症度判断を行っているものと理解される。

表4. 感染症重症度の判定方法

1. 急性上気道炎群

項目	軽症 (3項目中2つ以上を満足)	中等症	重症 (3項目中2つ以上を満足)
体温	<37.5°C	軽症と重症のいずれにも該当しない症例	≥38.6°C
白血球数	<10,000/mm <sup>3</sup>		≥15,000/mm <sup>3</sup>
CRP	<4.0 mg/dL		≥10.0 mg/dL

2. 肺炎

項目	軽症 (4項目中3つ以上を満足)	中等症	重症 (4項目中3つ以上を満足)
体温	<37.5°C	軽症と重症のいずれにも該当しない症例	≥38.6°C
X線点数*	<4点		≥6点
白血球数	<10,000/mm <sup>3</sup>		≥20,000/mm <sup>3</sup>
CRP	<10.0 mg/dL		≥20.0 mg/dL

\*10点満点法

3. 慢性肺疾患の急性増悪

項目	軽症 (3項目すべて満足)	中等症	重症 (3項目すべて満足)
体温	<37.5°C	軽症と重症のいずれにも該当しない症例	≥39.0°C
白血球数	<10,000/mm <sup>3</sup>		≥15,000/mm <sup>3</sup>
CRP	<5.0 mg/dL		≥10.0 mg/dL

- 注1) 軽症, 中等症, 重症の3段階にわたる
- 注2) 軽症と重症の基準を先に決め, それに適合しない例は中等症
- 注3) 評価項目は, さきの「選択基準」で用いた項目を使用

決め, それに適合しない例を中等症としたことが今回の評価法の特徴である。また, 当然のことながら, 重症度判定に用いる項目はさきの選択基準で用いた項目を使用した。たとえば, 急性上気道炎群の重症度判定では, 体

表5. 肺炎の二重盲検比較試験例における重症度の合致率

今回の案による判定	主治医による判定		
	軽症 (471例)	中等症 (599例)	重症 (12例)
軽症 (380例)	335 (71.1%)	45 (12)	
中等症 (686例)	136 (22)	543 (90.7%)	7 (1)
重症 (16例)		11 (1)	5 (41.7%)

(一致率:81.6%)

■ 主治医判定の方が妥当と考えられる例。それらの多くでは基礎疾患・合併症によってWBCやCRPが修飾されていた(そのような症例では考慮を加える必要がある旨を明記した)。

温, 白血球数, CRPの3項目中, それぞれ2つ以上の基準を満足するものがそれぞれ軽症と重症であり, 適合しないものはすべて中等症になる。肺炎の重症度判定では, 表4に示すように上記の3項目に胸部レ線点数を加えたが, レ線の点数は10点満点法で4点が片肺の1/5から1/6程度, 6点が片肺のほぼ半分の面積の陰影を表わすものである<sup>8-10)</sup>。慢性肺疾患群では表4に示す3項目をすべて満足することを必要としているが, 二重盲検比較試験の成績を参照しながらその重症度判定結果に可能な限り一致させることを目標に策定したものである。

表5に, 計1,082例の肺炎治験例における重症度合致率を示した。「主治医による判定」は小委員会での判定を反映した客観的なものであるが, 81.6% (883例 = 335例 + 543例 + 5例)の症例が本評価法でも同じ重症

度に判定された。不一致の199例(18.4%)の症例記録を再度検討したところ、従来の判定が妥当と考えられるのは黒抜きで示した25例であった。すなわち、全体の1,082例中25例(2.3%)のみが不一致例であった。したがって、本評価法の重症度判定基準は妥当なものであると考えられた。また、この25例の多くは基礎疾患や合併症によって白血球数やCRPが修飾されたものであり、本評価法には、そのような症例では考慮を加える必要がある旨を明記した<sup>8-10)</sup>が、臨床評価の対象としてはふさわしくない症例であり、基礎疾患や合併症についての検討が重要と考えられる。

本評価法では、基礎疾患・合併症の重症度も規定した。表6のように、肺炎においては、感染症の発症・経過・治療に影響をおよぼさないものを軽症、およぼす可能性があるが軽度の中を中等症、大きな影響をおよぼすものを重症とし、慢性肺疾患群ではさらに、Hugh-Johns分類による息切れの程度を加えて重症度を判定した。その上で、この基礎疾患・合併症の重症度とさきに示した感染症重症度を組み合わせることで表7のように患者重篤度を判定することにした。そして、同じ『重度』ではあっても、表7のなかで基礎疾患・合併症が重症の例は感染症重症度の如何を問わずそのすべて、および基礎疾患・合併症が中等症でも感染症重症度が重症を示す例は、通常の抗菌薬臨床評価には不適当な例であり、たとえ治験を行うにしても別途プロトコルを作成して行うべき、とした。

表6. 肺炎と慢性肺疾患の急性増悪における基礎疾患・合併症の重症度

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

## V. 有効性判定の基準

### 1. 有効性判定の時期

有効性判定の時期は3日後と7日後を原則としたが、非細菌性や重症の例でさらに継続投与したような例では最終日判定を行って補足することとした。有効性判定は、微生物学的効果と臨床効果を総合して判定するが、判定が一致しない例では臨床効果を優先して判定することとした。判定の段階は、有効、無効、判定不能の3区分のみであり、著効、やや有効は廃止した。しかしながら、3日後に有効と判定される症例は従来の判定における著効に相当する症例であると考えられる。

本評価法における主要評価日である7日後判定についての妥当性を検証した。表8には、慢性肺疾患の急性増悪に対して行われた2つの二重盲検比較試験の計257例において7日後の検査値を使用して後述する基準による判定を行い、これが従来の14日後判定と一致するかどうかを示した。CFPM/CAZ比較試験の129例では96.2%の例で7日後の判定結果と14日後判定の結果が一致した。不一致の5例は7日後の時点で発熱や白血球数が遷延していたために新しい基準では無効となるものの、その後に改善が得られており、14日後まで見る従来の判定では有効となったものであるが、新しい基準では継続投与を行うことになる例と考えられる。また、GPFX/OFLX比較試験の128例では127例が一致した。不一致の1例は7日後にはたしかに有効であったが、その後に菌交代症を起こして14日後には無効と

表7. 患者重篤度

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

注1) 『肺炎』と『慢性肺疾患の急性増悪』では、感染症の重症度と基礎疾患・合併症の重症度を組合わせて患者重篤度を決定

2) 重度の例は通常の抗菌薬臨床評価には不適当(→別途)

\* 『慢性肺疾患の急性増悪』では除外

表8. 新しい判定基準における『7日後判定』と『最終日判定』の一致率

解析対象: 慢性肺疾患の急性増悪に対して行われた2つの比較試験(CFPM vs CAZおよびGPFX vs OFLX)の計257例

解析方法: 新基準を使って7日後判定を行い、2つの試験において行われた従来の判定(大多数が『14日後判定』)の結果と比較する

CFPM vs CAZ 一致例 124例(96.2%)

(129例) 不一致例 5例……いずれも7日後には発熱や白血球増多が遷延しているため、新基準では「無効」となるが、その後に改善が得られており、14日後まで見る従来の判定では「有効」

GPFX vs OFLX 一致例 127例(99.2%)

(128例) 不一致例 1例……7日後に有効だが、その後に菌交代症を起こしており、従来判定では「無効」

なったものである。このような例は本評価法では検出されなくなる可能性があるが、後述する最終評価の概念で検討すべきものと考えられる。

## 2. 臨床効果判定の基準

臨床効果判定の基準を表9に示した。選択基準や重症度基準においても使用した項目を使用して臨床効果を判定するものであるが、たとえば、細菌性の急性上気道炎群では3項目中2項目以上、非細菌性の急性上気道炎群では5項目中3項目以上を満足して他の項目に増悪がなければ有効と判定するものである。急性上気道炎群は先述のように、二重盲検比較試験の成績はほとんどないので、体温37℃や白血球数の8,000、CRPの30%以下とした基準は、次に述べる肺炎や慢性肺疾患群の基準との整合性を図って決めたものである。しかし、表10に示すように実際の治験症例との高い整合性が見られ

る。すなわち、新しい判定基準による有効性判定の結果は従来の主治医判定の結果との合致率がおおむね85～90%あるいはそれ以上と高く、今回の新しい基準は妥当な基準と考えられる。

表10のように、肺炎の臨床効果判定基準では胸部レ線点数を加えた4項目中3項目以上を満足して他の項目に増悪がなければ有効と判定する。慢性肺疾患群では、咳と痰の改善が重要であり、膿性度の改善、咳の減少、痰量の50%以下への減少を必須とし、残りの3項目中2つ以上を満足して他の項目に増悪がなければ有効と判定するものとした。肺炎の効果判定基準の妥当性を計908例の治験症例で検証した成績を表11に示した。主治医判定で著効とされた134例中、今回の3日後有効の基準を満足する例は106例、79.1%であり、同様に主治医有効の711例中610例、85.8%は7日後

表9. 臨床効果判定基準

### 1-a. 急性上気道感染症群（細菌性）

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

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

### 1-b. 急性上気道感染症群（非細菌性）

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

\*上記5項目中3項目以上を満足し、かつ他の項目の増悪が認められないもの

## 2. 肺炎

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

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

## 3. 慢性肺疾患の急性増悪

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

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

表 10. 急性上気道炎群で治験を行った症例における臨床効果判定基準への合致の状況

## 1) 選択基準合致例

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

## 2) 選択基準非合致例

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

\*非合致例の多くにおいて、主治医の方が有効性を高く判定していた

有効の基準を満足した。一方、主治医がやや有効とした 17 例中、今回の基準で有効となる例は 3 例あったが、症例記録を再度検討したところ、いずれも有効と判断してよい例であった。また、主治医が無効とした 46 例中、今回の基準で有効となる例はまったく見られなかった。このように今回の新しい臨床効果判定基準は、従来の成績と高い相関を示しており、妥当な基準であると考えられた。

## 3. 微生物学的効果判定の基準

有効性判定のもう 1 つの柱である微生物学的効果判定基準は、さきに報告した総論<sup>8-10)</sup>に準拠したものであり、判定区分項目は、a) 消失、b) 推定消失、c) 存続、d) 再出現 (一時消失)、e) 減少、f) 一部消失、g) 重複感染、h) 菌交代現象、i) 菌交代症、j) 判定不能、の 10 区分である。

## VI. 最終評価

本評価法には、欧米と同様に最終評価の考え方を取り入れた。病態や病原微生物によっては治療終了後も一定期間の経過観察が必要であり、期間については当面 1 週間程度としているが、将来は再考が必要である。対象は、基礎疾患を有する例での重症呼吸器感染症やマイコプラズマ感染症、クラミジア感染症などであり、特に慢性肺疾患の急性増悪で有効となっても、薬剤投与終了後に再燃や再感染を見る例があるので、微生物学的検査をも含めてその前後での綿密な観察が必要である、と考えるが、あらかじめプロトコールに記載しておくことが望ましい。

## おわりに

以上、本学会の抗菌薬臨床評価法制定委員会の呼吸器系委員会が担ってきた 2 つの仕事について述べた。特に『呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法』とその検証内容を述べたが、このような統一基準を作って科学的に判定することで各プロトコール間、各治験間のバラツキをなくし、信頼度の高い成績を再現性が高く、安定して得ることが可能になると考えられる。

表 11. 肺炎の二重盲検比較試験例における新しい効果判定基準の妥当性

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

## 謝 辞

稿を終えるに当たり、新規抗微生物薬の治験開発時の症例記録をご提供頂きました各製薬会社の担当の方々にあらためて深く感謝申し上げます。なお、この論文は、日本化学療法学会臨床試験指導者制度の第 6 回講習会 (1999 年 10 月 16 日; 砂防会館シェーンバッハ・サボ一) における発表内容の要旨であり、同講習会でご司会の労を取られました北里大学医学部感染症学の砂川慶介先生、ならびに論文投稿のご推薦をいただきました日本化学療法学会雑誌編集委員長の柴 孝也先生に厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 渡辺 彰: 新抗菌薬臨床評価の現状と問題点—新しいガイドラインの位置づけ—, ①内科 (呼吸器感染症)。日化療会誌 45: 779~785, 1997
- 厚生省薬務局長: 医薬品の臨床試験の実施に関する基準について (通知)。厚生省, 1989 年 10 月 2 日発行, 東京都
- Beam T R Jr., Gilbert D N, Kunin C M: General guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drug products. Clin. Infect. Dis. 15 (Suppl.1): S 5~32, 1992
- Chow A W, Hall C B, Klein J O, et al.: General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of respiratory tract infections. Clin. Infect. Dis. 15 (Suppl.1): S 62~88, 1992
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease: European guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drug products 1993
- 砂川慶介, 山口恵三, 柴 孝也, 他: 院内感染対策としての抗菌薬適正使用に関する研究。平成 7 年度厚生科学研究補助金院内感染総合対策研究事業費報告書, 東京都, 1996 年, pp.1~51
- 齋藤 厚, 三木文雄, 大泉耕太郎, 他: 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会報告—抗菌薬の臨床評価に関する一般指針 (案)—。日本

- 化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会，東京都，1996年5月31日発行，pp.1~26
- 8) 齋藤 厚，三木文雄，大泉耕太郎，他：日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会報告—呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）—。日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会，東京都，1997年6月12日発行，pp.1~31
- 9) 齋藤 厚，三木文雄，大泉耕太郎，他：日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会報告—呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）—。1997年6月。日化療会誌 45: 762~778, 1997
- 10) Saito A, Miki F, Oizumi K, et al.: Clinical evaluation methods for new antimicrobial agents to treat respiratory infections: Report of the committee for the respiratory system, Japan Society of Chemotherapy. *J. Infect. Chemother.* 5: 110~123, 1999

## UTI 薬効評価基準（第4版暫定案）について

小野寺 昭 一

東京慈恵会医科大学泌尿器科

## はじめに

泌尿器科領域の感染症に対する抗菌薬の臨床評価は主に、1985年に制定された「UTI薬効評価基準（第3版）」および1989年に制定された「UTI薬効評価基準（第3版）追補」によって行われてきた。しかし、IDSA/FDAおよびヨーロッパの抗菌薬に関する新しいガイドラインが確立し公表されるにいたって、UTI薬効評価基準の見直しが行われ、1996年に欧米のガイドラインにハーモナイズさせた新しい薬効評価基準が「UTI薬効評価基準（第4版暫定案）」として制定された。さらに男子尿道炎に対する薬効評価基準も見直され、1999年6月に「UTI薬効評価基準（第4版暫定案）追補」が公表されている。しかし新しいガイドラインが公表された一方、新GCPの施行下において、抗菌薬の臨床治験は症例がきわめて集めにくい状況となっており、新たな抗菌薬の開発も近年停滞していることとあいまって、新しい「UTI薬効評価基準（第4版暫定案）」（以下、第4版暫定案）に準じた治験は実際にはまだ行われていないのが現状である。このような事情から今回の講習会では、従来の「薬効評価基準（第3版）」（以下、旧基準）と第4版暫定案の主な相違点について概説し、新基準の実施上の注意点について著者の考えを述べるにとどめた。

## I. UTI薬効評価基準（第3版）と第4版暫定案との相違点

## 1. 一般的事項

## 1) 対象疾患

対象疾患は、第4版暫定案においても従来通り、急性単純性膀胱炎（女性）と尿路に基礎疾患をもつ複雑性尿路感染症とされた。ちなみに、FDA、ヨーロッパのガイドラインでは、これ以外に対象疾患として男性における尿路感染症（UTI in Men）、無症候性細菌尿、再発尿路感染症の予防投与、カンジダ尿症なども取り入れられているが、今回の新基準では変更は行われなかった。

## 2) 採尿法および膿尿検査法

一般的事項のなかで大きな変更点は採尿法と膿尿の検査法についてである。

採尿法は従来通り、男性は中間尿、女性はカテーテル採尿が望ましいとされているが、今回の新しい基準のなかに記載されている中間尿採取手順の要領で採尿した場合は、女性でも中間尿で差し支えないとされている。中間尿採取手順では、とくに男性で包茎の場合は、包皮を反転させ、ペニス先端を水、温水または石鹸水に浸し

た脱脂綿、ガーゼなどでよく拭いて行うことが強調され、女性の場合も採尿の要点について詳細に示されて、さらに新たな患者説明用の手順書が付記されている。

膿尿の検査法は、今回の改訂のなかでもっとも大きな変更点の1つである。従来の尿沈渣法を改め、非遠心尿を用い、計算盤（コバスライド）により、定量的に測定する方法（以下コバ法）が取り入れられている。この方法はFDA、ヨーロッパのガイドラインにハーモナイズさせて取り入れられた方法であるが、その決定には多くのデータの集積と議論が行われた。複雑性尿路感染症由来の膿尿を対象として従来法とコバ法を比較した成績では必ずしもよい相関は得られなかったが、コバ法による白血球数を、マイナスから3プラスまでグレード別にしてみるとよい相関がみられた。また、コバ法のメリットとして、遠心操作を行わないため、白血球が破壊されず、精度的には優れていることも明らかになった。しかし本法の実施にあたって、測定を治験担当の医師が行うのか、あるいは中央検査部に依頼可能なのかなど、各施設によって対応が異なることが予想され、今後どこまでこの方法が普及するか懸念される点でもある。

## 2. 単純性膀胱炎における薬効評価

## 1) 患者条件

対象患者の年齢は、旧基準においては、16歳以上70歳未満となっていたが、FDA、ヨーロッパのガイドラインでは、年齢について特に定められていない。この点に関しわが国の旧基準によるトライアルのデータをまとめて検討した結果、10歳代の症例の占める割合はきわめて低いことが明らかとなり、最終的には、同意の問題も考慮して20歳以上ということになった。さらに閉経前か後かの確認をとることも求められている。

症状については、旧基準では、排尿痛だけをcriteriaにとりあげていたが、欧米では、排尿痛、尿意切迫、頻尿、下腹部痛のうちいずれかを有するものとなっている。頻度としては、排尿痛がもっとも多いものであることは明らかであるが、この点についても欧米にハーモナイズさせ、上記4つの症状のいずれかを有するものとされた。

細菌尿については、旧基準では、カテーテル尿を用い $10^4$  cfu/ml以上と定められていたが、欧米では中間尿を用い $10^3$  cfu/ml以上とされ、かつEnterobacteriaceae, Enterococci, *S. saprophyticus*などの尿路病原菌が分離された場合という条件が付記されている。こ

の点についても採尿法や菌種の扱いなど議論があったが、最終的には、投薬前菌数を  $10^3$  cfu/ml 以上とし、*Corynebacterium* spp., *Lactobacillus* spp. などを含む複数菌感染例については、これらの菌種のみを除外して取り扱うことが付記された。

効果判定の時期については、旧基準では、投与終了時となっており、可能な場合は再発判定を行うとされていたが、欧米では、判定の時期が投与終了5~9日後、および4~6週後と大きく異なっている。わが国における旧基準がどちらかといえば抗菌薬の効果の評価に重点をおいていたのに対し、欧米では治癒判定を重視している点が大いなる違いであった。この点については、今回の改訂では、投薬終了時における判定を早期薬効判定、投薬終了後4~6週後における判定を後期薬効判定、投薬終了後4~6週後における判定を治癒判定として評価することになった。ただし、従来通り、投薬終了時の判定を主判定とするが、このなかで特に、投薬終了5~9日後の後期薬効判定を欧米のガイドラインとの重要な接点として扱い、できるだけこの時点での評価症例を増やすことが求められている。

なお、早期薬効判定では、旧基準と同様に自覚症状、膿尿、細菌尿に対する効果により、著効、有効、無効の3段階に評価されるが、後期薬効判定および治癒判定では、対象症例を投薬終了時の総合臨床効果が「著効」または「有効」と判定された症例とし、Clinical outcome (Cure または Failure のいずれかに判定)、Microbiological outcome (Eradication または Failure のいずれかに判定) の2項目について判定することが求められている。

### 3. 複雑性尿路感染症における薬効評価

#### 1) 患者条件

年齢については、急性単純性膀胱炎と同様に、20歳以上としたが、上限については定めず、臨床試験の段階ごとに定めることが望ましいとする記載が加えられた。さらに複雑性尿路感染症における患者条件のなかで大きな変更点は、旧基準が症状の有無を問わなかったのに対し、欧米にハーモナイズさせて、原則として、発熱、排尿痛、尿意切迫感、頻尿、下腹部痛、CVAの圧痛などのあるものとするに変更された。ただし、症状のないものも採用し、後で層別解析が行われることになった。

投薬前菌数についても、旧基準では男女とも  $10^4$  CFU/ml 以上となっていたが、第4版暫定案では、男性の中間尿、女性のカテーテル尿では  $10^4$  CFU/ml 以上とし、女性の間尿が採取された場合は  $10^5$  CFU/ml 以上を対象とするように変更された。

基礎疾患については、従来通り、尿路の基礎疾患として種類、程度は規定しないが、高窒素血症、腎移植術後、糖尿病などの全身性基礎疾患のみの症例は含めないという記載がなされている。また、投薬期間についても、注射剤は5日、経口剤は7日と変更されている。

効果判定については、急性単純性膀胱炎における判定と同様に早期薬効判定、後期薬効判定、治癒判定とされているが、ここでも後期薬効判定を欧米との接点として重視している。

その判定方法は、単純性尿路感染症と同様に、早期薬効判定において旧基準と同様に著効、有効、無効の3段階に判定するが、今回 criteria に取り入れた自覚症状は総合臨床効果の指標としてとりあげず、各症状ごとに別途集計するとされている。後期薬効判定と治癒判定を Clinical outcome と Microbiological outcome の2項目にわけて行うのは単純性尿路感染症と同様である。また、疾患病態別分類は従来通り残され、群構成率および群別総合有効率を記載する点は第4版暫定案においても同様である。

以上、新しい第4版暫定案について、旧基準と比較しながらその実施上の変更点について述べた。最初に述べたように、この新薬効評価基準を運用した治験はまだ行われていないのが現状であり、実際に運用した場合の問題点などについて今回検証することはできなかった。新GCP下では、治験を開始するに際しての患者への説明と同意を得るためには、十分な時間をかけて説明することが求められており、早急に治療を開始することが必要な感染症の治験を行う場合、特に外来患者において実施困難な状況が続いている。当院においても、今年度から治験管理室がスタートし、クリニカルリサーチコーディネーター3人が実働しているが、慢性疾患では大きなメリットがもたらされているものの、こと感染症の治験に関しては今後の展望が開けてこない現状である。なんらかの新しい感染症治験の在り方を探る時期にきているものと思われる。

## 治験コーディネーターと治験責任医師・分担医師の協力

川 合 眞 一

聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

## はじめに

1997年7月に、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」、いわゆる新GCPが1996年6月の薬事法改正にもとづいて厚生省より発令された。1998年4月には、それが完全実施となったわけだが、この新GCPは、国際的な「医薬品規制ハーモナイゼーション会議」、いわゆるICHの合意にもとづくわが国の基準である。この基準は、治験に関して、医療機関の側で整備しなければならない多くの課題を課している。当然、治験責任医師には、治験を実施する上での重い責任が生ずるわけで、有能な支援スタッフなくして治験の適正な遂行はきわめて困難と言わざるを得ない。なかでも、直接患者に接する治験コーディネーター（CRC, clinical research coordinator）はもっとも重要な支援スタッフであり、責任医師および分担医師との協力関係が、治験の円滑な遂行には必要となる。本稿では、聖マリアンナ医科大学病院での経験を含め、CRCと治験責任・分担医師の協力関係について概説したい。

## I. 米国の現状

新GCPが米国の制度を中心に決められたICH-GCPを基準にしていることから、当大学では治験管理室長の小林真一教授（薬理学）を中心とする米国視察団を作り、米国の現状を調査した<sup>1)</sup>。簡単にまとめれば、(1) 米国ではNIHによる公的かつ大規模な臨床研究支援体制があること、(2) 有能なCRCを活用していること、(3) 責任医師と依頼者とが自由な契約を結び、医師の側もその契約を責任を持って遂行すべく努力していること、(4) 臨床研究への参加の呼びかけが、新聞、インターネット、電話による直接依頼などきわめて自由に行われており、被験者には医療費を無料にして交通費などを支給するような配慮があることなどである。当院は、1997年に都立駒込病院とともに厚生省の新GCPモデル病院に指定されたこともあり、これらの米国の現状をもとに病院の治験実施体制を整備した<sup>2)</sup>。

## II. C R C

米国でも、CRCには公的な資格制度があるわけではないが、かわって民間の教育コースや資格制度が整っていた。現在わが国でも厚生省、看護協会、病院薬剤師会などが教育コースを実施している。米国でCRCになる際に基本となる資格は、6割が看護婦、1割が薬剤師であったが、残りは両資格を持たないものである。CRCの業務範囲はきわめて広く、米国では被験者からインフ

ォームドコンセント（IC）をとることを含めた対被験者業務、関係文書管理、その他の実務のほとんどすべてを業務としていた。当院では「法律上医師の業務となっていること」以外の治験関連業務は可能という解釈で進めている。

## III. 当院の体制

治験の円滑な実施を支援するために、当院では治験管理室を設置している。病院内の組織としては、病院長直属の部門と位置づけられている。メンバーは、室長（前述）と2名の副室長（薬剤部長および筆者）は兼務だが、他はすべて専任である。当院では対被験者業務を行う治験支援スタッフをCRCと呼んでいるが、現在の7名全員が看護婦である。治験管理室の薬剤師スタッフは、立ち上げ時より、業務手順書や種々の書類の準備にかかわってきた。現在の3名の専任スタッフは、治験の申し込みに際して依頼者からの情報の入手、治験審査委員会の準備、薬剤搬入時のチェック、有害事象出現時の必要な事務手続きなどを担当している。この他、専任事務として1名の課長の下に2名のスタッフとパート職員で構成されており、依頼者との契約、特定療養費や被験者への治験協力費の取り扱いなどを含めた事務を行っている。

## IV. CRCの対被験者業務の実際

被験者業務を行う支援スタッフの中心は、前述したようにCRCである。リウマチ・膠原病関係の治験における対被験者（患者）業務の1例を図示した（図1）。治験責任医師または分担医師は、治験のエントリー基準に適合し、かつ治験の詳細を聞いてもよいと納得した患者

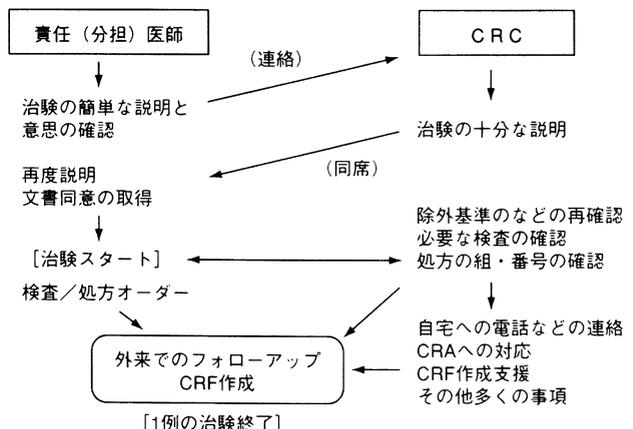


図1. 治験の対患者業務の流れの1例

がいたとき、CRCに連絡する。CRCは別室で約1時間ほどかけて、説明文書にしたがってその治験についての詳細な説明を行う。その後診察室にもどり、もう一度患者に対して医師とCRCから説明し、質問などへの対応を含めた話し合いが行われる。その結果、もし患者の同意が得られれば、3者同席の元で文書で同意を確認(署名)することになる。もちろん、その場では決められない患者も少なくなく、その場合は説明文書を家に持ち帰っていただき、次回の診察時にICをとる。治験がスタートすれば、CRCは電話連絡も含めて患者にはきめ細かく対応し、ケースカード(CRF)の作成支援も含めた多くの業務を遂行している。また当院では、患者のデメリットの軽減のために、1来院日ごとに交通費と食費としての協力費、計1万円をCRCがお渡ししている。この点については、患者が不快になったことや、治験参加の誘因になったとの意見はアンケート調査結果<sup>2)</sup>をみてもほとんどなく、現在も順調に継続している。

#### V. モニタリングとCRC

新GCPでは、治験の責任は依頼者にあると明記されている。そのため、依頼者には厳密なモニタリングと監査をすることが求められており、同時に医療機関の側にも診療録などへの直接閲覧を含めたモニタリングおよび監査への対応義務が必要となるため、新GCPには明記されている。

さて、モニタリングは治験の実施状況を依頼者がモニターするわけで、直接閲覧のみを意味するものではない。日常業務のモニタリングにおける情報の流れを図2にまとめた。CRCは被験者や責任医師・分担医師との連絡で得た情報を、依頼者側の担当者(CRA, clinical research associate)に伝えることになる。これらの情報の内容は、まず、医師との関係では症例の組入れなどの確認、全体の情報の責任医師への伝達、検査値異常の早い連絡などをCRCが行っている。被験者とは、診察前の面接や電話での種々の事項の確認と、症状の変化、体重、服薬状況などの基本的な情報収集と対応がある。したがって、CRCはモニタリングの、いわば要の役割を担っている。

直接閲覧は、医療機関にとってはもっとも厄介な対応義務の1つである。原資料としてはさまざまなものが考えられるが、議論のわかれそうなものは治験計画書にはじめから規定しておく必要がある。当院では、依頼者より直接閲覧を伴うモニタリング・監査の申し込みがあった場合、必要な原資料の確認と、誰が対応するかについてのチェックリスト(表1)を作成している。表にあ

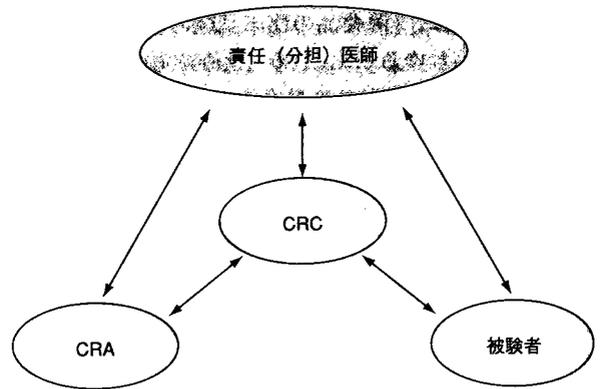


図2. 日常業務のモニタリングにおける情報の流れ

表1. 直接閲覧のためのチェックリストの1例

実施内容	医師	CRC	薬剤師	管理室
1) 同意取得	△	○		○
2) 治験責任(分担)医師	△	○		○
3) 治験期間	△	○	○	○
4) 被験者背景	○	○		○
5) 画像所見	○	○		○
6) 現病歴・合併症・既往症	△	○		○
7) 前治療および併用治療	△	○		○
8) 検査データ		○		○
9) 有害事象	○	○		○
10) 中止・脱落	○	○		○
11) 治験薬管理			○	○

○:立ち会いが必要, △:必要に応じ立ち会い

表2. CRC導入後のリウマチ内科での治験実施状況

試験薬	試験概要	症例数		目標組入れ期間	責任医師
		目標	組入れ		
○×-123	RA/DB=RCT(P)	24	24	1998年1月~1999年8月	A
△○-321	RA/DB-RCT	15	15	1998年6月~1999年7月	B
○×-123	RA/open(long)	13	9	1998年8月~2000年3月	A
×○-210	RA/open(iv)	4	1	1998年8月~2000年3月	B
△×○-543	Ra/open	6	6	1998年10月~2000年3月	C
○×-123	SLE/open(long)	3	1	1998年11月~1999年3月	B
×△○-987	RA/DB-RCT	15	10	1998年11月~1999年12月	D
○-678	RA/DB-RCT	5	1	1999年8月~2001年9月	E
合計		85	67(79%)		(1999年10月現在)

るように、直接閲覧には常にだれかがいる体制にしている。また、ほとんどの部分にCRCが対応し、医師を支援している。

#### おわりに

CRCと治験責任医師・分担医師との協力関係につき、当院での経験を中心にまとめた。表2には、筆者の専門であるリウマチ膠原病領域の、当院におけるCRC導入後の治験実施状況をまとめた。従来との違いは、1つの治験での組入れ症例数が大変多いことであり、適正な薬効評価には望ましいと考えている。必ずしも可能でない治験もあるが、この方向性は今後も責任医師にお

願いしていきたい。また、疾患そのものの性質により、依然として治験が困難な領域がある。特に、急性感染症など、CRCを導入したとしてもICの取得が困難な領域もあり、今後課題を残している。

#### 文 献

- 1) 川合眞一：臨床研究を巡る環境の日米比較。リウマチ37: 832~834, 1997
- 2) 聖マリアンナ医科大学病院治験管理室編集：「聖マリアンナ医科大学病院における治験の進め方—厚生省GCP適正運用推進モデル事業最終報告書を中心に—」。ミクス、東京、1998