

第7回臨床試験指導者制度講習会講演抄録

日 時: 平成11年12月3日(金) 17:00~18:30

場 所: 倉敷市 芸文館

講演座長: 副島林造(川崎医療福祉大学医療福祉学科)

はじめに

医薬品の臨床試験は、当該医薬品の有効性と安全性をヒトで確認するための試験であり、その実施に際しては当然のことながらヘルシンキ宣言にもとづく倫理的原則の遵守と、科学的信頼性が求められる。

過去わが国においては優れた抗菌薬が数多く開発されてきたが、それが国際的にも通用するためには、本邦での臨床試験がより高い倫理的配慮のもとで行われ、さらにデータの信頼性確保など試験結果の質の保証が求められている。

このような背景のもとに平成9年「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(新GCP)が定められ、平成10年4月から完全実施されている。日本化学療法学会でも、平成5年特別委員会「抗菌薬臨床評価法制定委員会」が発足し、その後多くの検討が行われ、欧米のガイドラインとも国際的ハーモナイゼーションを考慮して、新しい「抗菌薬臨床評価のガイドライン」が作成された。さらに平成10年より「臨床試験指導者制度」が発足し、主として化学療法学会の機会を利用して過去6回の講習会が行われてきた。

今回は、まず琉球大学医学部附属病院検査部の草野展周先生から、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(日本化学療法学会案)」について、FDAの新しいガイドラインと比較しながら概説された。次いで岡山大学医学部泌尿器科学の津川昌也先生は「UTI薬効評価基準 第3版」とIDSA/FDAガイドラインとの比較、ならびに「UTI薬効評価基準 第4版暫定案」での主な変更点と注意点について述べられた。最後に山口

大学医学部附属病院薬剤部の神谷晃先生は、「治験コーディネーターと治験責任医師・分担医師の協力」について講演された。

多くの異なる医療機関で臨床試験が行われる場合、「抗菌薬臨床評価のガイドライン」は同じ物差しで臨床成績を評価する基準として、治験責任医師はもちろんのこと治験分担医師も熟知している必要がある。

さらに新GCPでは治験責任医師の要件として、1) 治験を適正に行うことができる十分な教育および訓練を受け、かつ、十分な臨床経験を有すること、2) 治験実施計画書、治験概要書および治験薬の適正な使用方法に精通していること、3) 治験を行うのに必要な時間的余裕を有すること、とある。しかし現在の日本の臨床医で治験を行うのに必要な時間的余裕を有する、専任の治験責任医師を求めることは不可能に近い。インフォームド・コンセントの完全実施、プロトコルの遵守、モニタリング・監査の実施、およびそれらを保証・検証するための証拠書類の作成・保管など、治験責任医師の責務を実行するためには、サポートスタッフとしての治験コーディネーター(Clinical Research Coordinator: CRC)が必要である。

今後より質の高い、国際的にも通用する信頼性の高い臨床試験を実施するために、各医療機関でCRCの養成など人材育成と、環境整備が行われることが望まれる。今回の講習会がそのための一助となることを期待している。

呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（日本化学療法学会案）

—FDA ガイドラインとの比較—

草野展周

琉球大学医学部附属病院検査部

はじめに

わが国における新薬の臨床評価ガイドラインとしては、厚生省による「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP: good clinical practice）」が1989年10月に制定され、1990年2月から施行されている。これと同時に一般指針や各種薬効群別のガイドラインなどが存在している。抗菌薬に関するものとしては、1982年に「抗菌薬の適応の標準化に関する研究」¹⁾が発表され、これをもとに作成された「抗菌薬の適応に関するガイドライン（案）」が1987年に示されたが、これが長い間使用されていた。

一方、米国において1992年に米国食品医薬品局（FDA）と米国感染症学会（IDSA）とによるガイドライン²⁾が、ヨーロッパでは1993年にこれに整合性をもたせたヨーロッパ臨床微生物・感染症学会（ESCMID）によるガイドライン³⁾が公表された。

わが国の現行のガイドラインの問題点と国際的ハーモナイゼーションへの要求から、「院内感染対策としての抗菌薬適正使用に関する研究」にもとづいて新しい「抗菌薬臨床評価のガイドライン（案）：いわゆる砂川案」が1995年に公表された。

日本化学療法学会でも1993年に特別委員会として「抗菌薬臨床評価法制定委員会」を設置された。この委員会はさらに「呼吸器系委員会」、「泌尿器系委員会」、「術後感染予防委員会」の3つの委員会から構成された。呼吸器系委員会では米国FDAとIDSAによる「抗微生物薬の臨床評価に関する一般指針」を重要な参考資料として、「抗菌薬の臨床評価に関する一般指針（案）」⁴⁾が作成された。次いで、各論としての「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」^{5,6)}が1997年に作成された。その後、米国においてFDAによる種々のガイドライン⁷⁻¹⁴⁾が1998年に新たに提案された。そこで、日本化学療法学会の「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」（以下、日本化学療法学会案）について、FDAの新しいガイドラインと比較しながら、概説する。

I. 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法の特徴

日本化学療法学会案は国際的ハーモナイゼーションを考慮しつつ、わが国のGCPの基準や厚生省による「抗菌薬臨床評価のガイドライン（案）：いわゆる砂川案」との整合性を図りながら作成されたものであるが、次のよ

うな種々の特徴を有している。

1) 感染症の重症度と基礎疾患や合併症の重症度を組み合わせた患者重篤度を設定し、対象とする患者を規定している。

2) 抗微生物薬の投与期間は原則として7日間としている。ただし、必要な場合は14日間の投与を例外的に認めている。

3) 客観的な判定が可能なように微生物学的診断基準、臨床的診断基準、評価対象採用基準、重症度判定基準、有効性判定基準、最終評価基準などの基準を設定している。

4) 有効性の判定は臨床効果と微生物学的効果を独立して行い、臨床効果の判定は客観的な基準を設けて「有効」と「無効」の2段階とし、従来の「著効」、「やや有効」は削除されている。

5) 有効性の評価時期は原則として3日後と7日後（または投与終了時期）に行い、総合評価は治療終了時に判定された臨床効果や微生物学的効果あるいは安全性（自他覚的副作用と検査値異常）を勘案して総合的に7日後（または投与終了時期）に行い、最終評価（end of study; EOS）を対象疾患にあわせて投与終了後の適当な時期を設定している、などである。

II. 呼吸器感染症における対象疾患

FDAのガイドラインでは、抗菌薬の臨床評価に関しては7つの呼吸器系感染症を対象としている。即ち、「連鎖球菌性咽頭炎と扁桃炎」、「急性細菌性中耳炎」、「急性副鼻腔炎」、「慢性気管支炎の急性増悪」、「急性気管支炎の二次性細菌感染」、「市中肺炎」および「院内肺炎」である⁸⁻¹⁴⁾。わが国では中耳炎や副鼻腔炎は呼吸器領域よりも耳鼻咽喉科領域に含まれるのが通常であるので、呼吸器感染症を細菌感染を主たる対象とした急性扁桃炎、急性咽頭炎、急性気管支炎、扁桃周囲膿瘍、咽後膿瘍などを含む「急性上気道感染症群」と「慢性肺疾患の急性増悪」および「肺炎」の3つに分け、対象疾患としている。そこで、この3疾患についてFDAのガイドライン⁸⁻¹²⁾と比較しながら、解説する。

III. 急性上気道感染症群

急性上気道感染症群は普通感冒から急性気管支炎まで種々の病型を含むが、臨床評価の対象となるものには急性扁桃炎、急性咽頭炎、急性咽頭炎、急性気管支炎などがあり、注射用抗微生物薬の対象には、扁桃周囲膿瘍（重症の陰窩性扁桃炎、扁桃周囲炎を含む）、咽後膿瘍な

どが対象となる。FDAのガイドラインにおいてこのグループに対応するものとしては、「連鎖球菌性咽頭炎・扁桃炎」¹²⁾と「急性気管支炎の二次性細菌感染」¹¹⁾があるが、基本的には細菌感染症を前提としているのに対して、日本化学療法学会案では部位によって一般細菌以外のマイコプラズマやクラミジア (*Chlamydia psittaci* や *Chlamydia pneumoniae*) が関与することがあるとして、各種の基準は細菌性と非細菌性 (マイコプラズマやクラミジア) の2つに分けて設定している。

1. 評価対象採用基準

抗菌薬の臨床試験の対象症例として適格な細菌性急性上気道感染症群は、特徴的な症状・所見を有することが確実な症例において、下記の5項目中、①を必ず満たし、②～⑤の4項目中2項目以上を満たすことが必要である。

①起炎微生物と推定される細菌が喀痰などの検体から確認されたものか、可能性の高いもの。もしくは、膿性の良質の検体が採取される例、②白血球数 $\geq 8,000/\text{mm}^3$ 、③桿状核球 $\geq 10\%$ 、④CRP $\geq 0.7 \text{ mg/dL}$ (または施設の上限値を越えるもの)、⑤体温 $\geq 37^\circ\text{C}$ 。

一方、マイコプラズマ感染症およびクラミジア感染症では各々の感染症として症状・所見を有することが確実な症例において、下記の7項目中、①を必ず満たし、②～⑦の6項目中3項目以上を満たすことが必要である。

①ペア血清で抗体価の上昇が4倍以上、または単血清でマイコプラズマのCF抗体価では64倍以上、HA抗体価では320倍以上の例、クラミジアのCF抗体価では16倍以上の例、あるいは各種特異抗原検出法、あるいは遺伝子検出法 (蛍光抗体法、酵素抗体法、DNAプローブ法、PCR法など) で陽性となった例。②白血球数 $\geq 8,000/\text{mm}^3$ 、③桿状核球 $\geq 10\%$ 、④CRP $\geq 0.7 \text{ mg/dL}$ (または施設の上限値を越えるもの)、⑤体温 $\geq 37^\circ\text{C}$ 、⑥持続する咳嗽、⑦咽頭痛。

2. 感染症重症度の判定

急性上気道感染症群の疾患は軽症～中等症であることが多いが、重症度を客観的に規定しておく必要がある。指標としては体温、白血球数、CRPの3項目のみを用い、Table 1のように区分する。治療開始日と前日の値の双方が評価可能の場合、より高い値を選択する。

3. 有効性の判定

有効性の判定は微生物学的効果と臨床効果の2つにわけて判定し、この2つを総合して評価する。判定の時期は『3日後』と『7日後』を原則とするが、非細菌性 (マイコプラズマやクラミジア) の場合や重症例で継続投与が必要な例では、最大14日間を限度として『最終日判定』を行う。

微生物学的効果判定基準は起炎微生物を確認し得た症例に対して行い、判定の基準は消失、推定消失、存続、再出現、減少、一部消失、重複感染、菌交代現象、菌交代症、判定不能を選択する。これはIDSAのガイドライン¹⁵⁾に準じているが、新しいFDAのガイドラインでは疾患により判定が異なっており、「連鎖球菌性咽頭炎・扁桃炎」では推定消失、消失、推定存続、存続、保菌、再出現および継続消失となっている。

臨床効果は細菌性 (Table 2) では体温、白血球数、CRPの3項目すべてを満足するか、3項目中2項目を満足し、かつ他の1項目の増悪が認められない例を『有効』と判定する。判定は3日後および7日後に行うが、重症例などでは3項目中2項目を満足する場合には最長14日間までの試験薬の投与を認め、その範囲内で基準が満足されればその時点で『有効』と判断してよい。一方、細菌性 (Table 3) では体温、白血球数、CRP、咳嗽、咽頭痛の5項目すべてを満足するか、5項目中3項目以上を満足し、かつ他項目の増悪が認められない例を『有効』と判定する。試験薬の投与は原則的に7日間であるが、3項目以上を満足する場合には、最長14日間までの試験薬の投与が認められる。いずれの時点においても上記の判定基準に達しないものは『無効』と判定し、何らかの条件により判定が不可能なものを『判定不能』とする。

Table 1. Evaluation of severity in patients with acute upper respiratory tract infection

| Parameters | Severity of disease | | |
|--|---------------------|------------------------|----------------------|
| | mild ^{a)} | moderate ^{b)} | severe ^{a)} |
| Body temperature ($^\circ\text{C}$) | <37.5 | | ≥ 38.6 |
| Peripheral white blood cell count (WBC) ($/\text{mm}^3$) | <10,000 | | $\geq 15,000$ |
| CRP (mg/dL) | <4.0 | | ≥ 10.0 |

^{a)}Satisfies two or more of the defined criteria

^{b)}Cases which are neither mild or severe

Table 2. Evaluation of clinical outcome of new antimicrobial agents in patients with acute bacterial upper respiratory tract infections

| Parameters | Criteria ^{a)} |
|------------------|--|
| Body temperature | Improvement to $< 37^\circ\text{C}$ |
| WBC | Improvement to $< 8,000/\text{mm}^3$ or to the facility's normal range |
| CRP | Improvement to 30% or less to the previous value |

^{a)}Effective: Satisfies at least two of the defined criteria and third one is not worsened

Table 3. Evaluation of clinical outcome of new antimicrobial agents in patients with acute non-bacterial upper respiratory tract infections

| Parameters | Criteria ^a |
|------------------|---|
| Body temperature | Improvement to <37°C |
| WBC | Improvement to <8,000/mm ³ or to the facility's normal range |
| CRP | Improvement to 30% or less to the previous value |
| Persistent cough | Resolved |
| Throat pain | Resolved |

^aEffective: Satisfies at least three of the defined criteria and others are not worsened

4. 総合評価と最終評価

総合評価は試験薬の投与終了時に微生物学的効果と臨床効果あるいは安全性（自覚的副作用と検査値異常）を勘案して行う。また、急性上気道感染症群の最終評価は治療終了後1週間後の時点が適当と考えられるが、あらかじめプロトコールに規定しておくことが望ましい。

IV. 肺炎

肺炎の起炎微生物は好気性菌から嫌気性菌、マイコプラズマ、クラミジア、抗酸菌、さらにウイルス、真菌などと多彩であり、その頻度は、年齢、基礎疾患などの宿主要因、環境要因（市中発症または院内発症）などによって異なっているが、日本化学療法学会案では、一般細菌（肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、インフルエンザ菌、肺炎桿菌、緑膿菌、モラキセラなど）、レジオネラおよびマイコプラズマ、クラミジアなどを対象微生物としており、環境要因は考慮していない。それに対して新しいFDAのガイドライン⁸⁾では起炎微生物および患者背景が異なることから、市中肺炎と院内肺炎を区別している。

1. 評価対象採用基準

日本化学療法学会案では、評価対象としての採用基準は胸部X線あるいは、胸部CT検査等の画像検査で急性に新たに出現した浸潤影が認められ、かつ、血液検査で急性炎症所見（好中球増多、または桿状核球10%以上の核左方移動、CRP増加（1.0 mg/dL以上）、赤沈値亢進など）が認められることが必須であり、さらに①発熱、②咳嗽、喀痰（膿性痰）、胸痛、呼吸困難などの呼吸器症状、③湿性ラ音、④喀痰などの臨床検体から、起炎微生物と推定される微生物が確認または確認される可能性の高い良質の検体が得られる、の4項目の2つ以上を満足する必要があるとしている。

新しいFDAのガイドラインの市中肺炎では、48時間以内に新たに出現した胸部X線上の浸潤影が必須であり、①咳嗽、②膿性痰の出現・悪化、③ラ音または肺硬化の所見が聴診上認められる、④呼吸困難または頻呼吸、⑤発熱（>38°C）または低体温（<35°C）、⑥末梢白血球増多（>10,000/mm³）または桿状核球増多（>15%）または白血球減少（<5,000/mm³）、⑦低酸素血症（PaO₂<60 Torr）、の7項目中2項目以上を満たす

ものとしている。すべての患者は喀痰、気管吸引、TTA、気管支鏡下採痰などを呼吸器材料を採取し、グラム染色および半定量培養を実施し、細菌学的に評価するために分離培養される必要がある。院内肺炎については、入院48時間以降に胸部X線上に他の疾患が関与していないあらたなもしくは進行性の浸潤影が出現し、発熱と末梢白血球増多（または低体温）を必須とし、①咳嗽、②膿性痰の出現・悪化、③ラ音または肺硬化の所見が聴診上認められる、④呼吸困難または頻呼吸、⑤低酸素血症（PaO₂<60 Torr）または人工呼吸器が必要である、の5項目中2項目以上を満たすものとしている。細菌学的基準は市中肺炎と同じである。

2. 重症度の判定

肺炎の重症度は、試験薬の臨床効果に影響する要素であるため、日本化学療法学会案では、感染症の重症度と、基礎疾患や合併症の重症度の個々の評価と、その双方を勘案した患者重篤度が規定されている。肺炎の感染症重症度（Table 4）は、体温、胸部X線点数、白血球数、CRPの4項目について軽症と重症の基準をそれぞれ設定し、4項目中3項目以上を満足する場合とし、軽症と重症のいずれにも該当しない症例を中等症としている。胸部X線陰影点数（肺炎スコア）は、肺炎陰影の拡がりスコアで定量的に表現するもので、Table 5に示した規準を用いて評価する（Fig. 1）。

基礎疾患・合併症の重症度は、軽症は感染症（肺炎）の発症、経過に影響をおよぼさないと考えられるもの（例：高血圧、高脂血症、軽度の肝機能障害など）、中等症は感染症の発症、経過に影響をおよぼす可能性があるが、特に重大と考えられないもの（例：軽度の慢性閉塞性肺疾患、コントロールされた糖尿病、慢性腎炎など）、

Table 4. Evaluation of severity of pneumonia

| Parameters | Severity of disease | | |
|-------------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|
| | mild ^a | moderate ^b | severe ^c |
| Body temperature (°C) | <37.5 | | ≥38.6 |
| Pneumonia score | <4 | | ≥6 |
| WBC (/mm ³) | <10,000 | | ≥15,000 |
| CRP (mg/dL) | <4.0 | | ≥10.0 |

^aSatisfies three or more of the defined criteria

^bCases which are neither mild or severe

重症は感染症の発症、経過および治療効果に重大な影響をおよぼすと考えられるもの（例：膠原病、白血病、進行癌などの悪性疾患、うっ血性心不全、呼吸不全を伴う慢性気道疾患など）とし規定している。

患者重篤度は、感染症重症度と基礎疾患・合併症重症度の組み合わせから Table 6 のように判定するが、感染症の経過に大きな影響をおよぼすため、臨床効果判定に際しては、重篤度による層別の解析が必要であるとしている。重篤度が重度の場合は通常の抗微生物薬の臨床評価には不適であり、これらの症例は、特定の試験設定で別途に評価されるべきであるとしている。

3. 有効性の判定と最終評価

臨床効果の判定 (Table 7) は、抗微生物薬投与開始 3 日後、7 日後または治療最終日 (最長 14 日) に実施

し、体温、胸部 X 線点数、白血球数、CRP の項目に関して 4 項目 3 項目以上を満足した場合を有効とし、有効の基準を満たさないものを無効、各項目の判定が不可能なものを判定不能と規定している。さらに最終的な評価は、治療終了後 7 日頃が望ましいとしている。

これに対して、FDA のガイドラインでは、治療終了後 7~21 日目に、肺炎のすべての臨床所見が完治し、胸部 X 線上の異常陰影の改善した場合を "Cure" とし、治療開始 3~5 日後も臨床所見が持続または悪化、治療開始 3 日後に前述の臨床所見が 3 項目以上改善しない、初期に改善が見られた臨床所見 (3 項目以上) が治療開始 3~5 日後 1 項目以上悪化、追加抗菌薬が必要な感染症の進展、胸部 X 線上の異常陰影の持続または悪化、および肺炎による死亡の場合に "Failure" と具体的な表現になっている。

細菌学的効果の判定は、日本化学療法学会案では起炎微生物を確認し得た症例についてのみ行い、治療開始 3 日後、7 日後または治療最終日 (最長 14 日) に急性上気道感染症群と同様の基準を用いて判定する。それに対して、FDA のガイドラインでは、消失、推定消失、存

Table 5. Scoring criteria of pneumonia on the basis of chest radiograph finding of area of involvement

| Pneumonia score | Area of involvement |
|-----------------|--|
| 0 | No abnormal infiltrate |
| 1 | Very small infiltrate which is limited to one intercostal site |
| 2 | Between 1 and 3 |
| 3 | infiltrate involving 1/10 of one lung |
| 4 | Between 3 and 5 |
| 5 | infiltrate involving 1/3 of one lung |
| 6 | Between 5 and 7 |
| 7 | infiltrate involving 2/3 of one lung |
| 8 | infiltrate involving almost one entire lung |
| 9 | Between 8 and 10 |
| 10 | infiltrate involving almost completely both lung |

Table 6. Evaluation of severity of patients with pneumonia

| Severity of underlying diseases and complications | Severity of infection | | |
|---|-----------------------|---------------|---------------|
| | mild | moderate | severe |
| None | Mild | Moderate | Severe |
| Mild | Mild | Moderate | Severe |
| Moderate | Moderate | Moderate | Severe |
| Severe | Severe | Severe | Severe |

Bold entries indicate patients who should be studied under special trial setting

Table 7. Evaluation of clinical outcome of new antimicrobial agents in patients with pneumonia

| Parameters | Evaluation | | |
|------------------|--|---|---|
| | effective ^a | ineffective | not possible |
| Body temperature | Lowered to 37°C | | |
| Pneumonia score | Lowered to 70% or less of the previous value | Does not satisfy the effective criteria | Not possible to evaluate for any reason |
| WBC | Reduced to <9,000/mm ³ | | |
| CRP | Lowered to 30% or less of the previous value | | |

^aSatisfies three or more of the defined criteria

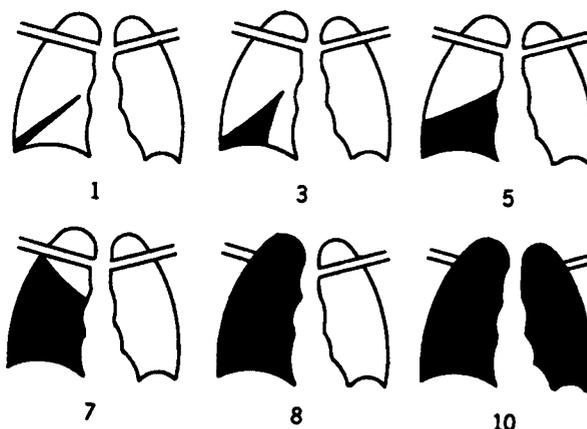


Fig. 1. Pneumonia score on the basis of chest radiograph finding. The black are as in each lung area of involvement of infiltrates. Numerals below the sketches of the lung indicate the respective score. See Table 5 for explanation of the score.

続, 推定存続, 再出現, 菌交代症, 新感染, 定着で判定しており, 一部異なっている。

V. 慢性肺疾患の急性増悪

慢性気管支炎, 慢性肺気腫, 気管支拡張症, びまん性汎細気管支炎など気道防御能の低下した慢性肺疾患における急性増悪が対象となるが, FDAのガイドラインでは「慢性気管支炎の急性増悪」のみを対象としており, やや異なる疾患群となっている。

1. 評価対象採用基準

病歴や胸部X線などによって急性気管支炎や肺炎を除外し, 慢性肺疾患の存在が確認されていることが必要であり, 咳嗽・痰のあらたな出現あるいは喀痰量の増加や膿性度の悪化, CRPの増加 (≥ 0.7 mg/dL, あるいは施設上限値をこえるもの) が必須条件であり, さらに, 起炎菌が明確であること, 発熱 ($> 37^{\circ}\text{C}$), 末梢白血球数増多 ($\geq 8,000/\text{mm}^3$, あるいは施設上限値をこえるもの) があることが望ましい。

FDAのガイドラインによる慢性気管支炎の急性増悪の選択基準は, 慢性気管支炎の明らかな病歴をもち, 慢性の経過と急性増悪が病歴と身体所見から確認が可能で, 呼吸機能, WBC, 血液ガスから急性増悪による肺機能低下の存在を認め, 膿性痰の存在 (グラム染色: $\text{WBC} > 25$, 扁平上皮 $< 10,100$ 倍) し, かつ, 慢性閉塞性肺疾患がなく, 胸部X線で肺炎を除外できるものとしている。

2. 重症度の判定

慢性肺疾患患者の急性増悪時の患者重篤度は感染症の重症度のみならず基礎疾患・合併症の重症度の影響をうけるので, これらについて評価し, 臨床効果判定に際しては層別の解析が必要である。慢性肺疾患の急性増悪での感染症重症度 (Table 8) は発熱, 末梢白血球数, CRPを指標として分類し, 感染症重症度と基礎疾患・合併症重症度の組み合わせから Table 9 のように患者重篤度を判定する。重症の基礎疾患・合併症を有する症例は, 通常抗微生物薬の臨床評価には不適である。

3. 有効性の判定と最終評価

臨床効果の判定は, 痰の膿性が粘膿性や粘性へ, または膿粘性が粘性へ変化, 痰量の減少 (定量的場合は50%以下に減少), 咳嗽の減少が必須で, ①CRPが投与前の50%以下に減少または陰性化, ②体温が 37°C 未満へ改善, ③WBCが $8,000/\text{mm}^3$ 未満への改善 (あるいは施設の正常値への改善) の3項目中2項目を満足し, 残りの項目も増悪が認められないものを『有効』とする。判定は原則として3日後 (抗微生物薬投与開始72時間後) および7日後にし, 最終的な評価は, 肺炎と同様に治療終了後7日頃が望ましいとしている。

FDAガイドラインでは, 対象疾患がやや異なるが, 治療終了後1~2週後に判定し, 急性増悪所見の改善した場合を“Cure”, 急性増悪所見が持続または悪化した

Table 8. Evaluation of severity of disease in patients with acute exacerbation of chronic pulmonary diseases

| Parameters | Severity of disease | | |
|---|---------------------|------------------------|----------------------|
| | mild ^{a)} | moderate ^{b)} | severe ^{a)} |
| Body temperature ($^{\circ}\text{C}$) | < 37.5 | | ≥ 39.0 |
| WBC ($/\text{mm}^3$) | $< 10,000$ | | $\geq 15,000$ |
| CRP (mg/dL) | < 5.0 | | ≥ 10.0 |

^{a)}Satisfies all of the defined criteria

^{b)}Cases which are neither mild or severe

Table 9. Evaluation of severity of patients with acute exacerbation of chronic pulmonary diseases

| Severity of underlying diseases and complications | Severity of infection | | |
|---|-----------------------|---------------|---------------|
| | mild | moderate | severe |
| Mild | Mild | Moderate | Severe |
| Moderate | Moderate | Moderate | Severe |
| Severe | Severe | Severe | Severe |

Bold entries indicate patients who should be studied under special trial setting

か, 再入院が必要になった場合を“Failure”としている。

細菌学的効果の判定は, 日本化学療法学会案では起炎微生物を確認し得た症例についてのみ行い, 肺炎と同様に判定する。それに対して, FDAのガイドラインでは, 消失, 推定消失, 推定存続, 存続, 菌交代症で判定する。

最 後 に

日本化学療法学会の「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)」は国際的ハーモナイゼーションを考慮しつつ, 客観的評価が可能な評価法を目指して1997年に作成された。しかし, 1998年に提案されたFDAの新しいガイドラインとは, 独自に設定した重症度基準などを除いても, 有効性の判定基準や判定時期などが異なっているので, すりあわせが必要になってきている。

文 献

- 1) 桑原章吾, 他: 抗菌薬の適応の標準化に関する研究。医薬品研究 13: 826~833, 1982
- 2) IDSA and FDA: Guidelines for the evaluations of anti-infective drug products. Clin Infect Dis.15 (Supple.1), 1992
- 3) European Society of Clinical microbiology and Infectious Diseases: European guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drug products, 1993
- 4) 斎藤 厚, 他: 抗菌薬の臨床評価に関する一般指針 (案)。日化療誌 44: 680~706, 1996
- 5) 斎藤 厚, 他: 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)。日化療誌 45: 762~778, 1997
- 6) Saito A, 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

- 7) FDA: Guidance for Industry, Developing Antimicrobial Drugs—General Considerations for Clinical Trials. 1998
- 8) FDA: Guidance for Industry, Community—Acquired Pneumonia—Developing Antimicrobial Drugs for Treatment. 1998
- 9) FDA: Guidance for Industry, Nosocomial Pneumonia—Developing Antimicrobial Drugs for Treatment. 1998
- 10) FDA: Guidance for Industry, Acute Bacterial Exacerbation of Chronic Bronchitis—Developing Antimicrobial Drugs for Treatment, 1998
- 11) FDA: Guidance for Industry, Secondary Bacterial Infections of Acute Bronchitis—Developing Antimicrobial Drugs for Treatment. 1998
- 12) FDA: Guidance for Industry, Streptococcal Pharyngitis and Tonsillitis—Developing Antimicrobial Drugs for Treatment. 1998
- 13) FDA: Guidance for Industry, Acute Bacterial Sinusitis—Developing Antimicrobial Drugs for Treatment. 1998
- 14) FDA: Guidance for Industry, Acute Otitis Media – Developing Antimicrobial Drugs for Treatment. 1998
- 15) Chow AW, et al.: Evaluations of new anti-infective drugs for the treatment of respiratory tract infections. Clin Infec Dis.15 (Supple.1): S 62~S 88, 1992

「UTI 薬効評価基準 第4版暫定案」について

津川 昌也

岡山大学医学部泌尿器科学教室

I. 「UTI 薬効評価基準 第4版暫定案」制定の経緯

尿路感染症に対する新規抗菌薬の薬効評価基準 (UTI 薬効評価基準) は現在新規抗菌薬の尿路感染症領域における開発, 評価だけでなく, 尿路感染症の臨床研究などにおいて重要な基準となっている。

UTI 薬効評価基準の作成作業は 1974 年に尿路感染症研究会の前身である UTI 研究会ではじまった。まず, 急性単純性膀胱炎に対する薬効評価基準が作成され, 続いて, 複雑性尿路感染症に対する薬効評価基準が完成し, 1977 年に UTI 薬効評価基準 第1版が発行された。1978 年には部分的改訂と安全性に関する評価基準を追加した UTI 薬効評価基準 第2版が発行された。その後も検討が行われ, 急性単純性腎盂腎炎が対象疾患に, また, 急性単純性膀胱炎の再発判定基準が追加された。1985 年にはこれらをまとめた形で UTI 薬効評価基準 第3版, 1989 年には前立腺炎と尿道炎に対する薬効評価基準である UTI 薬効評価基準 第3版 追補が発行された。

一方, 1980 年代後半には本邦で行われた新規抗菌薬の臨床試験の成績が海外で評価される機会が増加し, 国際的整合性をもつ薬効評価基準による臨床評価が要望されるようになった。そこで, 1989 年から国際 UTI シンポジウムが開催され, 欧米との国際的整合性をもつ薬効評価基準に関する協議がはじまった。しかし, 1992 年には米国 FDA がアメリカ感染症学会 (IDSA) に依頼して作成したガイドライン (IDSA/FDA ガイドライン), 1993 年には IDSA/FDA ガイドラインとほぼ同様の内容のヨーロッパガイドラインが完成し公表された。

これを受けて, 日本化学療法学会では抗菌薬臨床評価法制定委員会を設け, 内科系と泌尿器科系で国際的整合性を持つ臨床評価法の制定を行うこととなった。

泌尿器科系委員会 (委員長: 河田幸道) では 1993 年から 1996 年にかけて国際的整合性を持つ薬効評価基準の作成作業を行うとともに, UTI 薬効評価委員会の検討も加え, 1996 年末に UTI 薬効評価基準 第4版暫定案 (第4版暫定案)¹⁾ を発行した。なお, 委員会ではその後も引き続き尿道炎に対する薬効評価基準の検討を行い, 1999 年 6 月に UTI 薬効評価基準 第4版暫定案追補²⁾ を発行している。

II. 「UTI 薬効評価基準 第3版」と

IDSA/FDA ガイドラインとの比較

第4版暫定案以前に比較的長期間用いられていた UTI 薬効評価基準 第3版 (第3版) と IDSA/FDA ガ

イドラインとの比較を示し, 第4版暫定案作成作業の一部を紹介する。

まず, 抗菌薬の薬効評価を行う対象疾患を比較したところ, IDSA/FDA ガイドラインでは第3版で対象としない無症候性細菌尿, 再発性尿路感染症の予防投与, カンジダ尿症が含まれていた。一方, 本邦では欧米で対象としない前立腺炎が対象疾患に含まれていた。

続いて, IDSA/FDA ガイドラインと第3版で共通して対象疾患に含まれている急性単純性膀胱炎と複雑性尿路感染症の inclusion criteria について比較を行った。いずれの対象疾患でも対象年齢, 罹病期間, 自覚症状, 膿尿検査法 (採尿法を含む), 投与前細菌尿の菌数・菌種などほとんどすべての項目で IDSA/FDA ガイドラインと第3版では差異を認めた。さらに, 複雑性尿路感染症の基礎疾患では IDSA/FDA ガイドラインでは尿流通過障害となる尿路局所の器質的・機能的基礎疾患に加えて, 高窒素血症, 腎移植術後, 糖尿病などの全身性易感染状態も基礎疾患として含まれていた。

一方, その臨床効果の評価についても, 第3版では投薬終了時の薬効評価が中心であったが, IDSA/FDA ガイドラインでは投薬終了 5~9 日後, ならびに 4~6 週後の感染症の治癒を中心に評価していた。

そこで, Inclusion criteria, 臨床評価法のすべての項目に対して Table 1 に示した基本方針に従い, 泌尿器科系委員会で詳細な検討, ならびに改訂作業を行った。主な検討, 作業内容は, 本邦における過去の開発試験における成績の再検討, 欧米での開発試験でのプロトコルの検討, 中間尿採取の説明文 (図を含む) の作成, 非遠心尿を用いての計算盤による膿尿の定量的測定法の臨床例での検討などであった。

その結果, Tables 2, 3 に示すように, IDSA/FDA ガイドラインに近づき, かつ過去の成績と比較の可能な新

Table 1. UTI 薬効評価基準改訂の基本方針

1. 従来の UTI 薬効評価基準で評価された過去の臨床成績と比較できるように, 可能な範囲で従来の判定法を残すように努める。
2. すでに確立し, 公表された IDSA/FDA ガイドラインとヨーロッパガイドラインに可能な限り歩み寄ることとする。
3. 今回の改定案をただちに最終的な基準として固定することには問題があるため, 今回は暫定的なものとし, 今後, この改定案にしたがって評価した症例を集積し, 数年後に見直しを行った上で最終的な基準を作成することとする。
4. 今回の改定案は, 見直しのための検討が可能な内容とし, 患者選択基準などは幅広く採用し, 層別検討が行えるように心がける。

しい評価法が完成した。なお、Table 1 の基本方針に示すように、将来見直しを行うことを前提とし、より多くのデータが得られる形の基準としている。

III. 「UTI 薬効評価基準 第4版暫定案」での 主な変更点と注意点

1996年に第4版暫定案が完成したものの、ほぼ同時

期より新GCPの施行などもあり、新規抗菌薬の開発が鈍化し、いまだこの新しい基準を用いての新薬の評価が行われていない。しかし、最近になってようやく新規抗菌薬開発の動きが見られるので、この新しい基準による新薬の評価がスムーズに行われることを期待している。新しい基準の詳細は第4版暫定案¹⁾を熟読していただき

Table 2. UTI 薬効評価基準 第3版と第4版暫定案の比較
-急性単純性膀胱炎-

| 第3版 | 第4版 暫定案 |
|--|--|
| 1. 患者条件 | |
| 1) 年齢・性 | 16歳以上, 70歳未満の女性 |
| 2) 症状 | 排尿痛を有する。 |
| 3) 膿尿 | ≥ 10 WBCs/hpf |
| 4) 菌数 | $\geq 10^4$ CFU/ml |
| 5) 菌種 | 記載なし |
| 6) 発症日 | 発症よりの経過が14日以内。 |
| 2. 投薬期間 | 3日間とする。 |
| 3. 臨床効果の判定 | |
| 臨床効果判定(投薬終了時) | 早期薬効判定(投薬終了時) |
| 自覚症状に対する効果, 膿尿に対する効果, 細菌尿(菌数)に対する効果, 総合臨床効果, 細菌学的効果(菌種別) | 自覚症状に対する効果, 膿尿に対する効果, 細菌尿(菌数)に対する効果, 総合臨床効果, 細菌学的効果(菌種別) |
| | 後期薬効判定(投与終了5~9日後) |
| | Clinical outcome(自覚症状), Microbiological outcome(症状, 膿尿, 尿中細菌数) |
| | 治癒判定(投薬終了4~6週後) |
| | Clinical outcome, Microbiological outcome |
| | Overall outcome(投薬終了4~6週後) |
| | Clinical outcomeとMicrobiological outcomeから判定 |

Table 3. UTI 薬効評価基準 第3版と第4版暫定案の比較
-複雑性尿路感染症-

| 第3版 | 第4版 暫定案 |
|--|--|
| 1. 対象疾患 | 尿路に基礎疾患を有する尿路感染症 |
| 2. 患者条件 | |
| 1) 年齢・性 | 16歳以上, 性別は問わない |
| 2) 症状 | 記載なし |
| 3) 膿尿 | ≥ 5 WBCs/hpf |
| 4) 菌数 | $\geq 10^4$ CFU/ml |
| 5) 菌種 | 記載なし |
| 3. 投薬期間 | 5日間とする。 |
| 4. 臨床効果の判定 | |
| 臨床効果判定(投薬終了時) | 早期薬効判定(投薬終了時) |
| 自覚症状に対する効果, 膿尿に対する効果, 細菌尿(菌数)に対する効果, 総合臨床効果, 細菌学的効果(菌種別) | 自覚症状に対する効果, 膿尿に対する効果, 細菌尿(菌数)に対する効果, 総合臨床効果, 細菌学的効果(菌種別) |
| | 後期薬効判定(投与終了5~9日後) |
| | Clinical outcome(自覚症状), Microbiological outcome(尿中細菌数) |
| | 治癒判定(投薬終了4~6週後) |
| | Clinical outcome, Microbiological outcome |
| 疾患病態群別有効率 | 疾患病態群別有効率 |
| 投与前分離菌種数と感染部位により6群に分けて, 有効率を検討 | 投与前分離菌種数と感染部位により6群に分けて, 有効率を検討 |

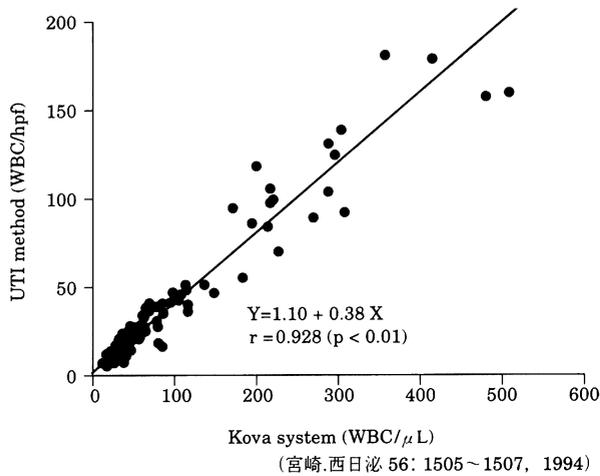


Fig. 1. 非遠心尿の計算盤*による測定法と遠心尿の従来法での尿中白血球数の関係
*Kova system

たいが、ここでは、本基準の主な変更点と注意点について述べる。

1. 採尿法, 膿尿検査法

第3版の採尿法は男性では中間尿, 女性ではカテテル採尿を原則としていた。しかし, 第4版暫定案では女性の場合も本基準に示された要領で採取されれば, 中間尿で差し支えないとしている。

また, 膿尿の検査法は従来, 遠心尿を用いての検査であったが, 本基準からは再現性に優れる非遠心尿を用いて, 計算盤による定量的測定法になっている。この場合, すべての患者に現在一般化している遠心尿を用いての尿沈渣検査に加えて, 非遠心尿を用いて, 計算盤による定量的測定法を施行するのはきわめて煩雑である。尿中白血球数に関して, 遠心尿と非遠心尿での比較を行った文献は散見されるが, 筆者は宮崎らの示したデータ³⁾が有用と考えている (Fig. 1)。すなわち, おおよそのめやすとして従来の遠心尿による尿沈渣法で5 WBCs/hpfあれば, 非遠心尿を用いて, 計算盤による定量的測定法を施行すれば, 第4版暫定案での膿尿の基準である10 WBCs/mm³を満たすものとする。

2. 評価時期と評価法

さきにも述べたように第4版暫定案では欧米とのハーモナイゼーションを心がけ, さらに従来の試験成績との比較も可能になるようにしたため, 評価時期は投薬終

了時 (早期薬効判定) のほかに, 投薬終了5~9日後の判定 (後期薬効判定), 投薬終了4~6週後の判定 (治癒判定) が追加されている。

尿路感染症の臨床試験の場合, 投薬終了時の判定はまだしも, その後の経過観察は難しいとされてきた。しかし, 筆者らの施設で1995年10月~1997年2月に施行した急性単純性膀胱炎に対するgatifloxacinの治癒効果の検討⁴⁾では交通費を支給することにより, 後期薬効判定, 治癒判定の時期に約90%の症例が来院し, 十分な検討を行うことが可能であった。また, 1999年10月からは全国国立大学附属病院を中心に治験参加者には「治験参加への謝礼」として謝礼金が支払われるようになった。これらのことは少なからず本基準とIDSA/FDAガイドラインの接点である後期薬効判定, 治癒判定を高率に行えるものと期待している。

おわりに

この基準は暫定案の名が示すとおり最終的なものではなく, この案にしたがって症例を集積した上で, 数年後に見直しをする予定で作成された。しかし, 新GCPの施行などによる新規抗菌薬の開発が鈍化しており, いまだこの新しい基準での新規抗菌薬の開発試験は行われていない。しかし, 最近になってようやく新規抗菌薬開発の動きが見られる。さらにさきほども述べた「治験参加への謝礼」, clinical research coordinator (CRC)の導入・普及などもあり, 今後第4版暫定案が用いられるものとする。これにより, 本基準そのものが評価され, 問題点なども明らかにされるであろう。その上で, 欧米との協議を行えば, 国際的にハーモナイズしたよりよい薬効評価基準ができあがるものとする。

文 献

- 1) 日本化学療法学会臨床評価法制定委員会泌尿器科系委員会 (委員長: 河田幸道): UTI薬効評価基準 第4版暫定案。日化療会誌 45: 203~247, 1997
- 2) 日本化学療法学会臨床評価法制定委員会 泌尿器科系委員会 (委員長: 河田幸道): UTI薬効評価基準 第4版暫定案 追補。日化療会誌 47: 566~591, 1999
- 3) 宮崎茂典, 田中一志, 長久裕史, 他: 膿尿判定におけるKova直接法の有用性について。西日泌 56: 1505~1507, 1994
- 4) 津川昌也, 公文裕巳, 大森弘之, 他: 急性単純性膀胱炎に対するgatifloxacinの治癒効果の検討。日化療会誌 47: 772~785, 1999

治験コーディネーターと治験責任医師・分担医師の協力

神谷 晃

山口大学医学部附属病院薬剤部

はじめに

治験の倫理的・科学的な質の向上を目指した新GCPの施行から3年、完全実施から2年が経過しようとしている。しかし、その対応についてはいまだに混乱が見られ、特に医療機関側の体制整備の遅れが指摘されている。新GCPに伴う主な変更点を医療機関側から見てみると、治験の倫理性・科学性・信頼性を保証するためのIRBの強化、インフォームド・コンセントの完全実施、プロトコルの遵守、モニタリング・監査の実施、およびそれらを保証・検証するための証拠書類の作成・保管、に要約できる。すなわち、IRBの再編成、事務局の体制整備、および治験責任医師の責務の実行が求められることになった。このうち、治験実施に意欲を示す医療機関はIRBの再編成はほぼ終えている。また、事務局の体制整備も徐々に整いつつある。しかし、インフォームド・コンセントの完全実施、プロトコルの遵守、モニタリング・監査の受け入れを約束して治験責任医師の責務を実行し得るかとなると腰が引けてしまう医師が多い。このため、これらを完全に実施して確実な治験を行うためには、事務局の拡充・強化と共に、サポート・スタッフとしての治験コーディネーター（CRC）が必要であるといわれはじめた。

コーディネーターの職種としては、薬剤師や看護婦が、その候補としてあげられており、日本病院薬剤師会・日本看護協会・厚生省（日本薬剤師研修センター）がそれぞれ独自にCRC養成研修会を開催して、その養成を急いでいる。一方、山口大学医学部附属病院（以下、山口大学病院）では、他の病院に先駆けて平成8年4月より治験コーディネーター制度を導入し、薬剤師をCRCとしてあて、平成9年4月からはすべての治験にCRCが関与し、「プロトコル違反のない治験の保証」を目指して取り組んできた。現在は看護婦のCRCも加わり、病院全体での体制として「治験管理センター」を設置して取り組んでいる。ここでは、その治験コーディネーター制度の概要を紹介するとともに、CRCとしての薬剤師・看護婦の役割分担や病院内他職種との連携などについて説明し、治験責任医師・治験分担医師との協力体制について私見を述べる。

I. 新GCPの考え方と治験コーディネーター

新GCPのもとでは、治験は患者を対象とした臨床研究、すなわち、実験科学であることが明確となった。実験科学であれば、プロトコルの遵守は当然のことであり、プロトコル違反例はすべて棄却される。一方、臨

床医学は患者の状況に応じた対応が基本であり、プロトコルは治療開始時の参考資料にすぎない。患者のその後の状況に応じて治療方針の追加・変更を検討するのが臨床医学である。したがって、治験においては同時に2つの異なった考え方を実践しなければならないことになり、患者を治療している医師自身が治験を正しく行うのはきわめて困難であるといえる。外部からのサポートが必要とされるゆえんである。また新GCPにより、治験責任医師の業務量が大幅に増加し、医師のみでは処理しきれない量になったことや治験の特定療養費化に伴う医事請求事務の複雑さも加わり、病院としてのサポート体制の確立が必要となってきた。同時に、被験者となる患者へのメリットの提供を考える上でも、患者サイドに立つサポート・スタッフが必要となってきた。これらのことから、サポート・スタッフとしてのCRCの存在なくして、治験のスムーズな進行が困難となってきており、その養成が急がれているわけである。

II. 山口大学医学部附属病院における
治験コーディネーターの役割

治験コーディネーター制度は3年間の間に一部の内容変更があるが、独自の活動を展開している。組織的には「治験管理センター」に所属しているが、すべて出身母体からの出向で業務にあたっている。「治験管理センター」は部屋が確保されていないので、薬剤部のDIセンターに間借りしており、看護婦CRC2名もここへきて仕事をしている。薬剤師CRC5名と事務官のCRC1名とがおたがいに連絡を取りながら仕事をしている。

CRCの仕事は、製薬会社から診療科の長への事前相談時からはじまる。事前相談で受け入れが決まれば、その時点でCRCと連絡をとるように要請している。この時、同意説明文などのチェックのほか、患者説明用文書と一体型となった3枚複写の同意書、検査日毎の検査項目一覧、併用禁止薬一覧など、治験実施に必要な書類の作成を依頼し、契約成立後速やかに治験を開始し得るように準備をはじめめる。また、要請があれば、メーカーによる医師向けの事前説明会にも医師と共に参加して、プロトコルなどについて意見を述べている。その後、治験審査委員会（IRB）に対する申請書類が事務部門に提出され、委員会が開催されるが、CRCはIRBにもオブザーバーとして出席している。

IRBでの承認が得られれば、契約が取り交わされ、治験薬が薬剤部の治験薬管理室へ搬入される。このときに前述の書類を受け取る。また同時に、依頼者・医師・

CRCの3者でオーダ用処方内容の打ち合わせもを行っている。山口大学病院は、注射薬も含めてすべての薬剤の処方コンピュータによるオーダとなっているための措置である。用法・用量や投与日数を含めて固定し得るものはすべて固定したセット処方を組んで登録し、治験薬の判別が容易でかつプロトコル違反のない処方内容になるように工夫している。

被験者のリクルートおよびインフォームド・コンセントにはCRCは直接かかわってはいない。平成9年度に数例について、外来患者の同意説明への立会いを行った経験はあるが、外来患者ではほとんど面識もなく、違和感があったため現在は中止している。入院患者については可能であるかもしれないが、今後の課題として残されている点である。ただし、医師が説明し、同意説明文書を手渡した後、多くの患者が自らの意志または医師の薦めにしたがって薬剤部窓口の横にある「治験薬相談室」に立ち寄り、CRCに相談を持ちかけて行く。この対応は徐々に増えつつある。

患者の同意が得られ、治験が開始されるときには、同意書を薬剤部でCRCが受け取り、医事課へ連絡し、医事課でオーダ画面に「治験」と入力し、被験者として登録する。すなわち、保険請求上の治験期間ではなく、プロトコル上の治験期間を「治験患者」として登録している。これにより、治験薬投薬前の観察期においても、また、他科診療時にも、医師は治験患者であることの認識ができるようになっていく。多くの施設では、この点のチェックができていないのが気になることである。

続いて、CRCは初回の検査項目および処方の連絡を行うと共に、外来患者の場合は次回来院日を指定し、次回の診療予約を行うように医師に依頼し、場合によっては、臨床検査用の試験管もCRCが預かり、必要時に外来診療室へ届ける。治験全体のスケジュール表や当日の必要事項などはカルテに挿入しておくことも大事な仕事である。

処方時には、処方箋中の同種同効薬、併用禁止薬のチェックを行うが、処方箋中には、治験薬の有無にかかわらず被験者として登録されている期間中は「治験」患者の印が印字される。前後の観察期間中も印字される。併用禁止薬の処方の約2/3は治験薬を含まない処方箋中に見られたので、この点も重要であり、CRCの存在価値を示す大きなポイントといえる。治験薬の調剤には必ずコーディネーターが立ち会い、払い出し時の服薬指導も必ず行っている。

服薬指導時には、治験薬の薬効・副作用などを記した文書（製剤カラー写真入り説明文書）および用法上の注意点を記した文書（カラーイラスト入り患者説明文書）を手渡して説明しており、これらの文書は、一般薬と同様に薬剤部で独自に作成している。また、外来患者では、治験薬の初回投与時には薬剤アレルギー、他院へ

の受診状況、OTC薬の服用状況などの問診を独自に行うと共に、緊急時の院内の連絡先や他の薬をのむ場合の相談受付、風邪などの他の疾患でもできる限り本院を受診してもらうなどの注意書きも同時に手渡している。2回目以降の来院時には、服薬状況、有害事象の有無、検査の実施状況なども患者から聞き取り調査している。医師の問診などと重複する部分もあるが、念には念を入れて調査している。これらの多くも「治験薬相談室」で対応しており、被験者には特に親切な対応を準備して実行しており、その評判もよい。

またCRCは、治験の進捗状況の管理も行っており、毎月、各診療科の治験の進行状況を診療科長（教授）に報告し、治験実施への注意喚起も行っている。

CRC制度を運用して4年近くが経過した。しかし、モニタリング・監査に対する各製薬企業の取り組みはそれぞれが異なり、要領も悪い。医療機関側で手順書を作っているのはいるが、机上の空論のままである。依頼者側がなぜ基本的な対応の統一を図り、時間短縮を実施しないのか理解し難いのが現状である。また、症例報告書をチェックすることもコーディネーターの仕事に含まれているが、症例報告書の治験事務局への提出が遅く、コーディネーターによるチェックが事実上できていない。これらの問題点を今後克服しなければならないと考えている。

III. 治験コーディネーターの役割に関する私見

CRCを配置している施設が少ないことや配置していても経験が浅いということもあり、私自身が多くの質問を受ける。その中で特に多いのが、①CRCが行うべき仕事の内容は何か？ 特に、インフォームド・コンセント以外に行うべきことは何か？ ②看護婦と薬剤師のどちらがCRCにむいているか？ というものである。この2点に関して私見を述べてみたい。

1. インフォームド・コンセント以外にCRCは何をどのように行うか？

治験の倫理性を保証するためのインフォームド・コンセント、治験の科学性を保ち適格症例を選択するための被験者リクルートがCRCの重要な仕事であることは論を待たない。しかし、これら以外にCRCの仕事として何があるかとなると答えに窮する人たちが多く、実際にはもう1つ重要な仕事がある。治験の信頼性の確保である。

治験データの信頼性を確保するため、山口大学病院のCRCは「プロトコル違反のない治験の保証」を目指して活動している。これは、言い換えれば、「同意してくれた患者のデータは1つの無駄もなく、治験のデータとして生かされるようにする」ことである。被験者として同意して下さった患者の多くは、医師との信頼関係を失いたくないために大きな決断をしたことを知らない医療関係者はいないであろう。それならば、その大英断に答えるべく活動するのが同じ医療機関に属するスタッ

フの務めであろう。そんな考え方からできたものである。旧 GCP 下の治験では多くのデータが無駄になっていたと聞く。医師は、プロトコル違反で脱落例として取り扱われる患者のくやしさをわかっているのであろうか？ そんな思いから、CRC としてはとりあえず、治験参加の意志表示をした患者のデータが 1 例の脱落のなく使用されるような治験を目指して活動を開始したわけである。

前述のような CRC 活動の成果を検証してみた結果、平成 9 年度および 10 年度の症例報告書に対して各治験依頼者から山口大学病院は、他の病院と比較してきわめて高い評価を得ている。また、症例報告書の記載内容の精度も年々向上してきていると評価されている。しかし、CRC の精力的な活動にもかかわらず、残念ながらいくつかのプロトコル違反が存在した。現在はそれらを 0 にしたいと願って日々活動中である。被験者リクルートへの関与は治験の質の向上に自信がもてた段階で考慮したいというのが私の考え方である。

CRC が関与する「プロトコル違反のない治験の保証」の活動が一応定着した現在では、医師との協力関係も順調であり、医師からの信頼も厚い。CRC の側からすれば、CRC の指示の通りに医師が動くというやり甲斐も見つけられた。この快感が山口大学病院の CRC 活動を支えている原動力でもある。

2. CRC としての看護婦と薬剤師の役割

薬剤師 CRC と看護婦 CRC との違いや役割分担および CRC の所属に関する質問も多い。私自身は、臨床薬理学に関する研鑽を積みばどの職種でも CRC を行い得ると思っている。患者のケアや観察などは看護婦の CRC の得意分野であろうが、薬に関する相談や治験全体のスケジュール管理などは薬剤師の CRC の得意分野といえる。いずれにしろ現在はその役割分担はできていない。実績を積んで自分達の分野を広げたものが、その役割を担うことになる。早急な実施と実績作りを望む所以である。「できることから始めよう」を合い言葉に、ただちに取り組みを開始していただきたい。

CRC の所属に関していえば、現時点では薬剤部や看護部の支援を受けずに CRC のみですべての治験のすべてをコーディネートするのは不可能である。時間外や休

日・夜間を考えてみれば明白であろう。したがって、薬剤師 CRC は薬剤部に、看護婦 CRC は看護部に所属させ、それらのサポートを受けていくのが妥当であろう。

おわりに

以上、山口大学病院では、『プロトコル違反のない治験の保証』を目指して治験コーディネータ制度を導入し、新 GCP への対応をはかってきた。しかし、IRB での審議を含めて治験申込みから終了までの間にさまざまな問題が山積している。そのひとつひとつについて、手探り状態の中で自ら解決策を探してきた。多くの施設が CRC 業務マニュアルの作成を求めているが、CRC の業務内容は日々改良されてきており、マニュアルを作れる状況にはない。また、CRC の仕事の範囲もまだ定まっておらず、これもマニュアル作成を困難にしている要因である。逆に言えば、何をやっても許される状況にあるといえるわけで、まだまだ発展途上の仕事である。

その CRC を養成するには、前述のように、臨床薬理学の教育が欠かせない。これには、治験に興味をもつ医師の全面的な支援が必要である。養成への協力と養成した果実の享受は、その後も繰り返されて、よりよい CRC が育って行くものと信じている。

一方、CRC が活躍するためには、院内での各部署間の緊密な連携が不可欠である。特に、看護婦、薬剤部、検査部などとの連携は欠かすことができない。しかし、実際の連携方法などについては、まだ明確な答えはでない。おたがいの協力関係で力を発揮しつつ、新しい分野を開拓して行こうと考えている。また、医事部門との連携も患者サービスの向上を考える上で重要な要素である。被験者への種々のメリットを目に見える形で出そうとすれば当然のことであろうが、意外と軽視されているのではなからうか。これらの連携にも医師による院内での体制作りへの協力が欠かせない。別の形の医療チーム作りという考え方が必要であろう。

以上、私見を交えて CRC と治験責任医師・分担医師との関係について述べてきたが、重要なのは一刻も早い実践であり、それにもとづく軌道修正であると感じている。われわれの活動が他の医療機関の参考となれば幸いである。