

はじめに

抗菌薬に限らず新しい治療薬剤が医療の現場で使用されるようになるには、適正な臨床試験（治験）を経る必要があり、より良質で速やかな臨床試験が行われることは国民の福祉を考える上でも極めて重要なことである。

この度、日本化学療法学会では「臨床試験委員会」に「同意文書作成委員会」と、「プロトコル作成委員会（呼吸器系、泌尿器系）」および「ブリッジ試験検討委員会」を設置し、よりよい臨床治験が行えるような標準的な基準を作成することとなった。

プロトコル作製委員会（呼吸器系）では成人を対象とした『呼吸器感染症に対する新規抗微生物薬の臨床試験実施計画書と症例報告書（案）』を作成し、2000年12月に京都で開始された第48回化学療法学会西日本支部総会時に冊子として化学療法学会会員に配布し、意見を求めた。その後、機構治験指導部と会員からの意見をもとに委員会で検討を重ね2001年5月に横浜にて開催された第49回日本化学療法学会総会にてその改訂版を配布した。

今回、本年5月以降に機構治験指導部をはじめ会員からの意見をもとにさらに修正、改訂を行い、委員会報告として正式に提案するに至った。

なお、本プロトコルは新GCPを遵守し、基本的に平成10年に本学会で作製された『抗菌薬臨床評価のガイドライン』に矛盾のない内容としているが、厚生省医薬安全局作成の「臨床試験の一般指針（医薬審第380号、平成10年4月21日）」および「抗菌薬臨床評価のガイドライン（医薬審第743号、平成10年8月25日）」にも可能な限り準拠している。

最後に、現在新規抗微生物薬を開発中の製薬企業の方々に多大のご協力を頂いた。記して感謝の意を捧げる。

平成13年12月

日本化学療法学会臨床試験委員会プロトコル作成委員会
呼吸器系委員会

委員長：斎藤 厚（琉球大学第一内科）

委員：青木 信樹（信楽園病院内科）

小田切繁樹（神奈川県立循環器呼吸器病センター）

二木 芳人（川崎医科大学呼吸器内科）

山口 恵三（東邦大学微生物）

協力委員：歌田 直人（ファルマシア株式会社）

兼子 勇（アベンテイスファーマ株式会社）

佐々木一尋（ファイザー製薬株式会社）

佐々木正夫（大正製薬株式会社）

丸尾 彰範（塩野義製薬株式会社）

目 次

はじめに

I	序論－委員会の基本的姿勢と考え方	675
II	呼吸器感染症の疾患概念と臨床試験対象疾患	678
III	臨床試験における各 phase の考え方	681
IV	臨床試験薬剤の特性と投与経路に関する考え方	684
V	臨床試験実施計画書の骨子	685
VI	症例報告書（ケースカード）の骨子	711

I. 序論—委員会の基本姿勢と考え方

1. 臨床試験実施計画書の理念と役割

本計画書は、治験責任医師及び治験に関係する全ての関係者が実施計画書記載内容を読み、理解し治験が施行できるように平易に記述することを心がけ、第三者には治験の倫理的・科学的妥当性を明示できるように作成されている。したがって、治験依頼者は医薬品開発を効率よく実施する為には、本計画書を充分参考にして、わかりやすい治験実施計画書を作成しなければならない。

① 被験者の安全性確保および人権保護

治験により薬剤が評価される過程において被験者の安全性の確保は十分配慮されねばならないし、治験実施により得られた情報は人権保護の観点から十分の機密保持が必要である。したがって、本被験者の安全性確保及び人権保護の観点からこの治験実施計画書には被験者の安全性確保のための規定は重要であり、明記することとした。

② 治験薬評価の信頼性確保

ICH-GCPをベースにしたGCP（医薬品の臨床試験の実施に関する省令：厚生省令第28号、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について：薬発第430号、医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について：薬審第445号）、答申GCP（医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）：中薬審第40号）、一般指針（臨床試験の一般指針：医薬審第380号）、及び臨床試験のための統計的原則（医薬審第1047号）にて規定された項目を記載した臨床試験実施計画書は、各治験担当医師等のそれぞれの解釈の差異を排除し、均質な治験の実施および正当な評価を可能にするため、科学的・倫理的妥当性を証明できるよう明確かつ具体的に作成することを心がけた。

③ 治験関係者からの評価

治験実施計画書は治験審査委員会あるいは規制当局などに対し、データの収集法・評価法は倫理的・科学的に妥当であることを示す必要があるため、その設定の妥当性を明確に記載するようにした。

④ 医薬品開発の効率化

科学的根拠に基づき作成された臨床試験実施計画書は治験実施医療機関や評価者間の意見の相違を減少させ、評価の偏りを制御することになり、結果的には臨床試験の信頼性を上昇されるとされている。適正な被験者数や治験期間の設定が行われれば、医薬品開発の効率化にもつながり、引いては被験者の新物質への暴露を最小限のものとし、研究的側面が及ぼす影響も最小限にすることになり、被験者保護にもつながることとなると言われているので、可能な限り科学的根拠を収集することを心がけた。

2. 臨床試験実施計画書作成の基本姿勢

これまでも治験に関する臨床的事項を標準化しようとする試みとして、1982年に発表され1987年に改訂された『抗菌薬の適応の標準化に関する研究』、1998年に本化学療法学会より発表された『抗菌薬臨床評価のガイドライン』、1997年に改正されたGCP『医薬品の臨床試験の実施の基準』（新GCP）、1999年に日本製薬工業協会より作成された『治験実施計画書のあり方』などがある。

新規に開発される薬剤はその種類や抗菌活性、呼吸排泄、代謝、投与経路や対象疾患の違いがあり、全ての薬剤に対して同一のプロトコルを作製することは不可能である。

従って、まず各系統の抗菌薬および各治験段階（phase）等についての必要事項を記載し、それを踏まえて全ての抗菌薬の治験計画に共通の基本骨格を示すプロトコルを作製し提示することとした。模式的に表すと図の様になる。

3. 臨床評価の方法と評価項目（end point）の設定および経過観察期間の設定
- 呼吸器感染症における臨床評価は本学会制定の「呼吸

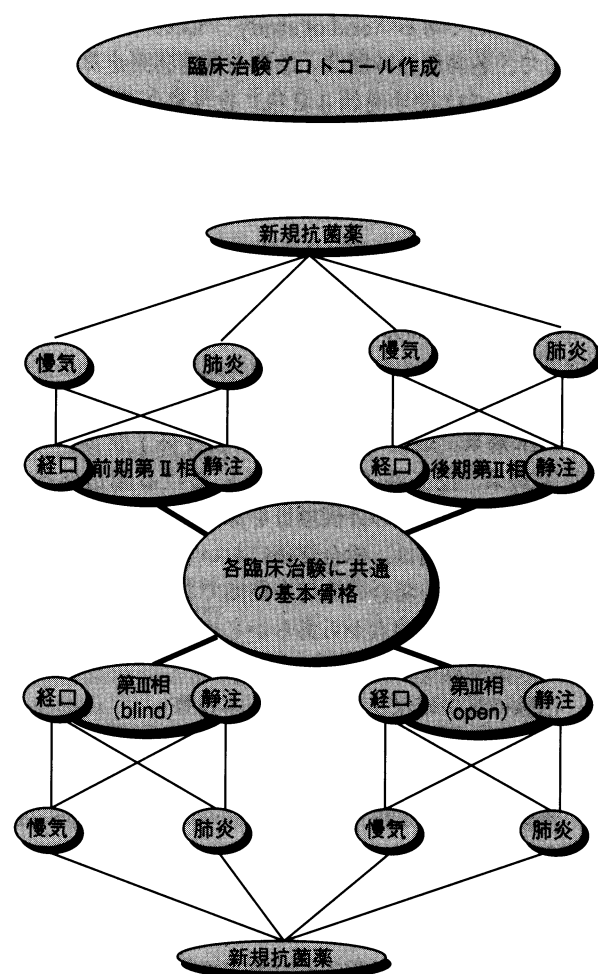


図1

器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 1997」に準拠して「急性上気道感染症群」, 「慢性呼吸器疾患の二次感染」および「肺炎」に分け, 試験薬の有効性判定は「臨床効果判定」と「微生物学的効果判定」の両者を行う。臨床効果判定は客観的な基準を設けて「有効」と「無効」の2段階とし, 微生物学的効果判定は「抗菌薬の臨床評価に関する一般指針 1996」に準じて実施する。また, 試験薬の安全性評価は自覚的副作用と検査値異常によりなされる。安全性評価は「抗菌薬の臨床評価に関する一般指針 1996」および「抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準 (Chemotherapy 39: 687, 1991およびJpn. Chemother. 43(11), 1995, 一部変更) に従って判定する。

有効性(臨床効果, 微生物学的効果)と安全性評価を勘案して総合的評価が行われる。臨床効果と微生物学的効果および安全性に関しては, それぞれ試験薬剤の特徴によって重み付けが異なることもあり得るので, それぞれの判定基準を明確にして, 事前にプロトコールに記載しておかなければならない。

総合評価に関する各評価の判定時期は, 従来は治験終了時(end of treatment: EOT)であったが, 国際的視野からみると, 治療終了時から一定期間をおいて行う方法が一般的である(end of study: EOS)。

従って, 各評価の時期は「急性上気道感染症群」および「肺炎」では投与開始3日後, 投与終了翌日および投与終了後7-10日後とし, 「慢性呼吸器疾患の二次感染」では投与開始3日後, 投与終了翌日および投与終了後7-21日後とする。

各評価項目と評価時期については, 試験薬剤の特性によって異なるものであるから, 主要評価項目(primary endpoint)と副次的評価項目(secondary endpoint)に分けて, あらかじめプロトコールに記載しておく必要がある。例えば, 主要評価項目: 投与終了後7-10日における臨床効果。副次的評価項目: 投与終了翌日における臨床効果。投与終了後7-10日における細菌学的効果, などであり, 複数の評価項目をあげることができる。

経過観察の期間は, 総合評価において安全性の面から追跡調査が必要な場合の適切な期間であり, 薬剤の安全性の確認と倫理的観点からあらかじめ設定される。この期間の終了時点をEOSとする。

4. 治験の質の確保及び保証の基本姿勢

全ての治験は, 品質が高く, かつ保証されていなくてはならない。従って, 治験依頼者はこれらを担保するため, 治験を開始する前に下記項目について十分調査・選定を行った上で, 治験実施医療機関及び治験担当医師を厳選し, 治験依頼を実施しなければならないことは言うまでもないことである。また, 治験依頼者は治験の質を確保するため, 臨床試験実施計画書に下記事項を詳細に記載する必要がある, 実施計画書の遵守を治験担当医師

に要請しなければならない。

4-1 治験実施医療機関

治験の質を高め, かつそれらの成績が保証されるには, 治験に関する全ての事項が新GCPに従って運営されていることが基本となる。実際, 医療機関には治験受託規定(治験業務手順書), IRB業務手順書が存在し, IRB委員についても定数及び委員の条件等すべて新GCPに則っていなければならない, また, 重篤な有害事象が発現した場合などにおいても, それに対する治療及び情報の伝達など医療機関として緊急時の対応が万全であることが求められる。従って, 医療機関内の組織としても治療事務局には専任の治験担当者を配置し, さらに常勤のCRC (Clinical Research Coordinator) が所属しているだけでなく, 受託している治験数に応じたCRC等の人員も確保されることが望ましい。

4-2 治験担当医師

治験における治験責任医師ならびに分担医師の役割は重く, 特に責任医師は治験の質を左右する極めて重大な責任を負っている。従って, 治験責任医師を選定する際には, 事前に次のような調査が必要となる。

責任医師には, 試験の対象となる領域に関しては, 高度な専門性が要求されるが, これらの判断の一つとしてInfection control doctor (ICD) 認定医, 臨床薬理学会認定医, 化学療法学会抗菌薬臨床試験指導者などへの登録の有無, 各種感染症関連学会の会員であること, その領域における経験年数及び治験担当医師としての経験年数及び治験を行うのに必要な時間的余裕があることが挙げられるので, これらを基準の一つとして選定を進めるべきである。

4-3 臨床試験実施計画書

臨床試験実施計画書においては「GCP等の遵守」, 「対象疾患・選択除外基準」, 「被験者の同意取得及び情報提供」, 「治験実施計画書の遵守」, 「症例報告書への記載」, 「原資料等の直接閲覧の受け入れ」, 「治験の品質管理及び保証のためのモニタリングの受け入れ」, 「記録の保管」等の項で「被験者」, 「治験実施医療機関及び治験担当医師」, 「治験依頼者」の全ての立場から, 治験の質の向上・確保及び保証への取り組みを詳細に記載し, それらを遵守しなければならない。

5. 後期第Ⅱ相試験の必要性

後期第Ⅱ相試験は前臨床試験と第Ⅰ相試験から推定される至適用量の検証と第Ⅲ相の2重盲検比較試験の臨床推奨用量の探索を目的として行われてきたが, 症例数が少ないこともあって, 高用量と低用量との臨床効果の逆転現象が少なからず見られてきた。

この様なことから至適用量の探索は非臨床試験, 第Ⅰ相試験, 前期第Ⅱ相の非対照非盲検試験および第Ⅲ相の非対照非盲検試験において行うのが適当であるとの認識が生まれつつある。さらに, 欧米では後期第Ⅱ相試験は

行わないものが多いという現状からも、非臨床試験、第Ⅰ相試験、前期第Ⅱ相の非対照非盲検試験で、至適用量が充分推測可能な場合は、改めて本試験を実施する必要はないと考える。

6. 比較試験における対照薬剤

異なった薬剤との比較試験：比較試験での対照薬剤は、従来は同一系統の臨床評価の定まった薬剤が選ばれていたが、今後は必ずしも同一系統の薬剤に限る必要はない。新規抗微生物薬のすぐれた特徴を明らかにする手段として現行の薬剤の中でどのような特徴を持った薬剤との比較試験を行う方がよいかの根拠を明らかにすれば異なった系統の薬剤との比較試験を行うことは可能と考える。

併用薬を用いた比較試験：これまでは単剤による比較試験であったが、開発しようとする抗微生物薬が市販された後に、ある薬剤との併用で使用する頻度が高いことが推測される場合や併用により更なる効果が期待できる場合は、同一薬剤を併用しての比較試験を行うことは望ましいことである。

7. 対象患者の重症度とその評価方法

これまで「軽症」と「中等症」に限定されていた対照を抗微生物薬の特徴に応じて「重症」にまで広げた治験を考慮することも可能である。その場合、感染症の重篤度と基礎疾患の重篤度の区分を明らかにし、臨床評価方法も変える必要がある。例えば、主要評価項目(primary endpoint)と副次的評価項目(secondary endpoint)は必ずしも臨床効果や細菌学的効果に限らず、治療開始からの生命予後やQOLの改善を上げることが可能である。これらはあらかじめプロトコルに充分記載しておく必要がある。

8. 呼吸器感染症の臨床病態に応じた治験

肺炎の臨床病態に関しては市中肺炎、院内肺炎、人工呼吸器関連肺炎(VAP: ventilator associated pneumonia)あるいは在宅肺炎、ケア施設肺炎などがあり、慢性呼吸器疾患の2次感染においても種々の臨床病態が存在する。開発しようとする抗微生物薬がこれらの中のどの病態に最も優れた適応があるかによって、その特徴を検証する治験を企画することは可能である。その場合、本稿で示したプロトコルとかなり異なったものが必要であるが、本稿の基本姿勢を十分に考慮したプロトコル作成を心がける。

9. マクロライド少量長期投与症例について

びまん性汎細気管支炎(diffuse panbronchiolitis: DPB)などの慢性呼吸器疾患のコントロールにエリスロマイシンをはじめとするマクロライド少量長期投与がなされている症例は多く、その有効性は確立されていると考えられる。

これまで薬剤によっては、これを中止して試験を行う場合が見られたが、被験薬剤が支配された場合の使用法

としては、この様なことは考えられない。従って、長期投与中の症例において、被験薬と併用することが被験薬剤の評価に著しい影響を与えると推定される場合を除けば、これを中止する必要はないと考える。

10. 診断基準の作成

呼吸器感染症の起炎菌判明率は極めて低いものであるが、微生物学的診断に極力努力する。微生物の分離が行われれば診断は比較的容易であるが、ウイルス、マイコプラズマ、クラミジア、レジオネラ等では分離培養が困難であり、血清抗体価測定、抗原検出、遺伝子診断などが用いられることが多い。このような場合は試験開始前に充分検討して、採用する検査法と診断基準を予め決めておくことが必要である。

11. 注射薬の内皮反応の必要性

β -ラクタム系を主とする内皮反応試験は注射薬によるアナフィラキシー・ショックやその他のアレルギー反応の予知には有用ではないこととしており、欧米ではどの国でも施行されてはいない。本委員会も皮内反応試験は無用との見解であるが、わが国では従来から用いられてきた経緯がある。従って、今後いくつかのevidenceを集積して廃止する方向で検討しなければならない。

また、被験薬剤はいつでもショックを含むアレルギー反応が発生する危険があることを充分認識して、それに対処できる体制を常に整えて治験を行う必要がある。

12. 付随する事項の考え方と取り決め

治験段階(相: phase)の基本的な考え方(前期第Ⅱ相、後期第Ⅱ相、第Ⅲ相および第Ⅳ相)、各疾患の取り決め(急性上気道感染症群、慢性呼吸器疾患の第二感染、肺炎)および薬剤系統の取り扱い(β -ラクタム系薬、マクロライド系薬、キノロン系、新規抗菌薬、経口あるいは注射)に関しては、それぞれの項で述べられる。

米国における Respiratory tract infection の適応疾患名と本邦での適応疾患名の対比

Indications defined by FDA ¹⁾	対訳	現在本邦で対応している適応疾患 ²⁾
Community acquired pneumonia	市中肺炎	肺炎
Nosocomial pneumonia (Nosocomially acquired pneumonia)	院内肺炎	肺炎
Acute exacerbation of chronic bronchitis	慢性気管支炎の急性増悪	慢性呼吸器疾患の二次感染
Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患の急性増悪	慢性呼吸器疾患の二次感染
Secondary bacterial infection of acute bronchitis	急性気管支炎の二次感染	急性気管支炎
Streptococcal pharyngitis/ tonsillitis	溶連菌による咽頭炎及び扁桃炎	咽頭炎及び扁桃炎

1) Streptococcal pharyngitis / tonsillitis 以外、通常は上気道の疾患名に続けて「due to *Staphylococcus aureus*,

Haemophilus pneumoniae」などの菌種が指定された適応として記載されている。

- 2) 本邦では適応疾患名の分類が時代とともに変化しており、統一されていない。臨床の場に混乱を招くこともあるため、以下のように統一して表現することを提案したい。(2000年)

- a. 気管支炎, 急性気管支炎は、『急性気管支炎』とする。
- b. 慢性気管支炎の急性増悪, 気管支拡張症+感染, 気管支喘息+感染, 肺気腫+感染, 塵肺+感染, 陳旧性肺結核+感染, 間質性肺炎+感染などいわゆる慢性呼吸器疾患に続発した細菌感染症(慢性気道感染症など)はすべて最近では、『慢性呼吸器疾患の二次感染』へ統一されている。
- c. 肺炎はこれまでと同様に原則として非定型肺炎を除く細菌性肺炎のことを『肺炎』と記載する。特にマイコプラズマやクラミジア, レジオネラ, Methicillin-resistant *Syaphylococcus aureus* (MRSA) などが適応菌種となっている場合は(〇〇肺炎も含む)と記載する。
- d. 従来の肺膿瘍, 肺壞疽は『肺化膿症』とする。
- e. 従来の膿胸の続発性胸膜炎を含めて『膿胸』とする。

II. 呼吸器感染症の疾患概念と臨床試験対象疾患

呼吸器感染症は感染部位からみると気道(上・下), 肺(実質・間質), 胸膜に三分される。抗菌薬開発治験の立場からみると, これら各部位別の疾患は, 上気道炎(急性), 下気道炎(急性, 慢性), 肺炎, 肺化膿症, 急性化膿性胸膜炎などであるが, このうち, 肺炎と慢性下気道感染症(慢性呼吸器疾患の二次感染)が最も重要である。

以下, 夫々について略述する。

I. 急性気道感染症

1. 急性上気道炎の疾患概念

本疾患は鼻, 口からはじまり声門に至るまでの急性感染症の総括的呼称であり, かぜ症候群とも呼ばれる。疾患の内訳は, 急性鼻炎, 急性副鼻腔炎, 急性中耳炎から急性扁桃炎, 扁桃周囲膿瘍, 急性咽頭炎, 咽後膿瘍, 急性喉頭炎までであるが, 急性鼻炎, 急性副鼻腔炎, 急性中耳炎などは通常, 耳鼻科領域で扱う疾患であるので, ここでは対象外としたい。急性扁桃炎, 扁桃周囲膿瘍の起炎菌は β -溶連菌が最も多く, 肺炎球菌, 黄色ブドウ球菌, インフルエンザ菌などがこれに次ぐ。急性咽頭炎, 急性喉頭炎などの起炎微生物は一時的には大部分がウイルスであるが, ウイルスによって気道粘膜がダメージを受けると, 屢々そこに二次的に細菌感染症が続発する。この際の起炎菌は化膿連鎖球菌が最も多く, 肺炎球菌が

これに次ぎ, 更に黄色ブドウ球菌, インフルエンザ菌などがこれに続く。

内科領域に於いて抗菌薬開発の対象とする急性上気道炎とは, 経口薬では急性扁桃炎と急性細菌性咽・喉頭炎であり, 注射薬では扁桃周囲膿瘍, 咽後膿瘍である。

2. 急性下気道炎(急性気管支炎)の疾患概念

本疾患は下気道の急性炎症, 即ち急性気管支炎であるが, これは通常, 急性上気道炎が気道の解剖に沿って連続して下気道にまで波及して発症するものである。従って, この起炎微生物は基本的に上気道炎と同様であるが, 細菌感染症の関与は一時的にも, 二次的にも下気道の方が上気道より大きい。急性気管支炎の起炎細菌はインフルエンザ菌が最も多く, 肺炎球菌, モラキセラ・カタラーリスなどがこれに次ぐ。

尚, 急性上・下気道感染症の起炎微生物では, 流行期にはマイコプラズマも多く, クラミジア・ニューモニエも増加しているが, これら起炎微生物は炎症の所見・反応が軽度にとどまる症例が多く, かつ, 選択抗菌薬も対細菌とは異なるので, これに対しては別途に扱う。

3. 急性上・下気道感染症の治験対象病態

治験が対象とする起炎微生物は, 一般には細菌感染症である。従って, 急性気道感染症が治験の対象となるのは, 通常, 一義的なウイルス感染の後に二次的に続発する細菌感染症である。

そこで, 急性気道感染症においては, ウイルスなどでは認められず, 細菌で認められる病態こそ治験対象病態となるので, 本症の治験においては斯様な病態を呈する本症を対象とすることになる。具体的には発熱, 咽頭痛, 咳嗽, 喀痰などはウイルス, 細菌の何れも発現するが, 黄色痰, 白血球増多, 核左方移動, 好中球増多, 原因細菌の検出などはウイルス感染などでは認められず, 細菌感染で認められるもので, これらを認める症例を治験の対象とすることになる。

尚, 慢性呼吸器疾患を有する症例に併発した本症は, 慢性呼吸器疾患の二次感染として対応すべきであるため, 本項では扱わない。

4. 急性上・下気道感染症の細菌感染症の治験対象の基準

上・下気道感染症としての症状・所見を有し, 下記の5項目中, ①を必ず満たし, ②, ③, ④, ⑤の4項目中2項目以上を満たす症例を治験の対象とする。

- 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, あるいは確認される可能性の強いもの。もしくは, 起炎微生物は確認されなかったものの, 良質の検体(膿栓/膿性分泌物/膿性痰)が採取される例
- ② 白血球数 $\geq 8,000/\text{mm}^3$
- ③ 桿状核球 $\geq 10\%$
- ④ CRP $\geq 0.7 \text{ mg/dl}$ (または施設の上限値を超える)

もの)

⑤ 体温 $\geq 37.0^{\circ}\text{C}$

5. マイコプラズマ感染症とクラミジア感染症の治験対象の基準

上・下気道感染症としての症状・所見を有し、下記の7項目中、①のいずれかを必ず満たし②, ③, ④, ⑤, ⑥, ⑦の6項目中3項目以上を満たす症例を治験の対象とする。

① (i) マイコプラズマ (以下, M) 感染症: ペア血清で抗体価の上昇が4倍以上または単血清でCF抗体価が64倍以上かHA抗体価が320倍以上のもの。

(ii) クラミジア (以下, C) 感染症: ペア血清で抗体価の上昇が4倍以上または単血清でCF抗体価が32倍以上のもの。

(iii) M: Cの各々の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) で陽性のもの。

② 白血球数 $\geq 8,000/\text{mm}^3$

③ 桿状核球 $\geq 10\%$

④ CRP $\geq 0.7 \text{ mg/dl}$ (または施設の上限値を超えるもの)

⑤ 体温 $\geq 37.0^{\circ}\text{C}$

⑥ 持続する咳嗽

⑦ 咽頭痛

II. 肺 炎

1. 疾患の概念

肺炎は種々の微生物によって惹起される急性肺実質感染症で、呼吸器感染症の中心的疾患である。この起炎微生物は一般細菌、非定形微生物 (マイコプラズマ, クラミジア, レジオネラ), ウイルス, 抗酸菌, 真菌, 原虫など多岐に亘るが、通常の抗菌薬開発治験において対象とすべきものは一般細菌と非定形微生物であり、これら以外の微生物に対しては、夫々の微生物の特性に合致した、別の基準で評価・判定されるべきである。

起炎微生物が細菌の場合には、起炎菌を決定する臨床材料として通常は口腔を経て喀出される喀痰が用いられる。肺炎ではこれが採取できないことがしばしばあるが、この際にはうがい、強い咳払いによる強制排痰、ネブライザー吸入による誘導排痰、タッピング・体位ドレナージ等を行って喀痰を採取する努力をするべきである。これらを行っても採痰できない時には、throatswabや上咽頭擦過物を代用する。また、菌種を限定しないで、感染発症時の高熱時には菌血症の可能性が高いので血液培養を行うのが望ましい。

一般に、肺炎における抗菌薬の臨床評価に際し、適切な症例を選択するためには起炎微生物が特定されていることが望ましいが、臨床の現場では、通常、これが不明の状況下で抗菌療法に入らざるを得ないのがむしろ常態

である。斯様な場合には、患者背景などより確率的に起炎微生物を推定し、次いで開発治験薬の抗菌力・肺移行性・副作用などから治験薬の当該症例への使用の適否を見定め、これらが適合すれば胸部画像所見などから抗微生物薬の病巣濃度を推し測って適正用量を投与することになる。

肺炎は発症の背景から市中肺炎と院内肺炎に二大別される。市中肺炎とは、通常、社会生活を営んでいる人に発症する肺炎であるので、軽症の基礎疾患や合併症を有する者も含まれるが、院外下発症であってもADLの低い高齢者などは治験の相によっては除外すべきである。また、気道・肺胞系に一定以上の器質的変化を有し、これが基盤となって続発的に感染発症を反復し、胸部画像上、一定の拡がりのある浸潤影 (肺肺炎) は示すが、明確・広範な気道感染症を共存し、これが前景にでているものは肺炎ではなく、気道感染症とすべきである。要するに、市中肺炎の意図するところは、基礎疾患や合併症を有しても、これは基本的に軽症にとどまって、通常、社会生活を営んでいる人に発症する肺炎を対象とすべきである。これに対して、院内肺炎とは入院下で発症した肺炎であり、通常は入院後48時間を経過してのち発症するものを指すが、既に入院時に一定の疾患を有し、通常はこれらが基盤となって発症するものであり、細菌学的にも病院内という特殊な環境における特別の病原微生物に因る可能性を有するものである。

また、急性気道感染症の項で記述したが、肺炎の起炎微生物の中で、流行期にはマイコプラズマも多く、クラミジア・ニューモニエーも増加しているが、これらの起炎微生物は炎症の所見・反応が軽度にとどまる症例が多く、かつ選択抗微生物薬も対細菌とは異なるので、これらに対しては別途に扱う。

尚、肺浸潤影の表現法として通常、胸部単純平面写真が用いられるが、i) 浸潤影をより正確に描出するためには、撮影法はconventionalが望ましい。computed radiography (CR) 法は、炎症の最も基本的な反応である滲出の強度が一定以上に達しないと画像上には十分に反映されないで、可能な限り控えるべきである。尚、conventional法にせよ、CR法にせよ、腹部単純平面画像より、computed tomography (CT) 画像の方がより鋭敏に滲出反応を画像上に表現するので、必要に応じてCT検査を行うことが望ましく、CT画像で陰影あれば、それに優先して個々の浸潤影を加算し、胸部平面単純写真の浸潤影所見に勘案して点数化する (CT画像所見の点数化を設定する必要があるが、それ迄の間はス様に対応する) ii) 胸部写真は一般に正面写真であるので、左右・上下の浸潤影の拡がりには把握できるが、前後に拡がりを有する陰影 (例えばS3bなどの亜区域レベルの浸潤影) では正しく把握できないので、このような場合には可能な限り側面写真も撮るべきである。iii) 肺浸潤影

の濃度は炎症の原点である滲出反応の強弱の表現である。そこで、肺炎の拡がりのスコア化に於いて、極めて濃厚な浸潤影には1点が加算されている。同様に、抗菌薬投与後の浸潤影の density の減少も評価されなければならない。

2. 治験の対象病態

既述の如く、抗微生物薬の投与経路や治療の場を決定する上で感染の重症度は極めて重要であるが、この他に基礎疾患・合併症の重症度も重要であり、両者の組み合わせから疾患重篤度が規定されている。

通常、抗微生物薬が経口薬の場合の対象は外来症例が中心となり、その病態は感染重症度は中等症以下、基礎疾患・合併症の重症度も軽症以下である。

これに対して、注射薬の対象は一般に入院症例に限定されるが、病態的には感染重症度はこれまでの中等症以下から、また抗微生物の力量によっては重症まで扱った治験を行うことも可能である。

但し、基礎疾患・合併症の重症度が重症例では、感染重症度が軽症にとどまっても疾患重篤度は重度となり、抗微生物薬の臨床評価には格段の注意が必要である。これに対しては別途設定するプロトコールで評価する必要がある。

3. 治験対象の基準

肺炎としての症状・所見を有し、下記の項目を満たす症例を治験の対象とする。

- ① 胸部の平面又は CT 写真で急性に新たに出現した肺浸潤影が認められたもの。
 - ② 血液検査にて、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)、赤沈値亢進などの急性炎症所見を認めるもの。
- 上記の2項目を満たし、かつ以下の4項目中2項目以上を満足しなければならない。
- ③ 発熱 (>37℃)
 - ④ 咳嗽、喀痰 (膿性痰)、胸痛、呼吸困難などの呼吸器症状
 - ⑤ 湿性ラ音
 - ⑥ 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されたものか、確認される可能性の高い良質の検体が得られるもの

4. マイコプラズマ (M) 肺炎とクラミジア (C) 肺炎の治験対象の基準

M 肺炎, C 肺炎としての症状・所見を有し、下記の8項目、①と②のいずれかを必ず満たし、③、④、⑤、⑥、⑦、⑧の6項目中3項目以上を満たす症例を治験の対象とする。

- ① 胸部の平面または CT 写真で急性に新たに出現した肺浸潤影 (基本的には間質影)
- ② (i) マイコプラズマ (以下, M) 感染症: ペア血清で抗体価の上昇が4倍以上または単血清で

CF 抗体価が 64 倍以上か HA 抗体価が 320 倍以上のもの。

(ii) クラミジア (以下, C) 感染症: ペア血清で抗体価の上昇が4倍以上または単血清で CF 抗体価が 32 倍以上のもの。

(iii) M, C の各々の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) で陽性のもの。

- ③ 白血球数 $\geq 8,000/\text{mm}^3$
- ④ 桿状核球 $\geq 10\%$
- ⑤ CRP $\geq 0.7 \text{ mg/dl}$ (または施設の上限値を超えるもの)
- ⑥ 体温 $\geq 37.0^\circ\text{C}$
- ⑦ 持続する咳嗽
- ⑧ 咽頭痛

Ⅲ. 肺化膿症

肺化膿症はかつての肺壊疽と肺膿瘍の総括的呼称であり、本態は肺実質の壊死的化膿症である。肺化膿症に対する抗菌療法の中で最重要事項は、本症の一義的な起炎菌が嫌気性菌であることであり、好気性菌 (大腸菌群を中心とするグラム陰性桿菌と連鎖球菌属を中心とするグラム陽性球菌の複数菌) はこれに続発して嫌気性菌感染症に加担することになる。肺化膿症は細菌性肺炎に次ぐ肺実質の細菌感染症であり、治験においても細菌学的検索の中で嫌気性菌を重要視しなければならない点を除けば、肺炎とはほぼ同様であるので、肺化膿症に対する治験の対象・評価判定は肺炎のそれに準ずればよい。

Ⅳ. 慢性呼吸器疾患の二次感染

1. 疾患の概念

慢性気管支炎, 気管支拡張症, びまん性汎細気管支炎 (DPB), 肺気腫, 陳旧性硬化性肺結核症などの疾患群は下気道既存構造の器質的変化という共通の病態を基盤に続発的に感染発症を反復する。

個々の感染病態は正に急性感染症であるが、気道の器質的変化を基盤とした易感染病態で、続発感染症を反復することから慢性気道感染症の呼称があるが、ここでは慢性呼吸器疾患の二次感染と統一する。本感染症の最重要菌はインフルエンザ菌で、球菌では肺炎球菌、モラキセラ・カタラーリスなどが、これに次ぐが、これら菌種は、長年に亘る幾多の反復感染発症を経てやがては緑膿菌に菌交代し、これより本菌による難治の菌交代症へと進展する。

2. 治験の対象病態

慢性呼吸器疾患の二次感染も感染重症度と基礎疾患・合併症の重症度から患者重篤度が規定されている。疾患の性質上、本疾患群では器質的変化を基盤に感染症を反復して器質的変化は更に漸次拡大し、やがては通常、緑膿菌による菌交代症へ進展し、最終的には緑膿菌の定着化に至る。斯様な病態では感染重症度は軽症であって

も、気道既存構造の器質的変化が高度・広範のために所期の抗菌効果は得られ難い。要するに、患者重篤度が重度のケースでは、即ち (i) 基礎疾患・合併症の重症度が重症のケースでは感染重症度が軽症～中等症にとどまっても患者重篤度は重症となる、(ii) 基礎疾患・合併症の重症度が中等症のケースでは感染重症度が重症なら患者重篤度は重要となるので、これらのケースは極めて難治性であり、現時点では治験の対象症例としては適当でない。しかし、診療の現場では、斯様な患者重篤度が重度の症例群に対して抗菌療法が未施行で済む筈もなく、これらを対象とする抗微生物薬の開発により、併用療法も視界に入れた治験が是非とも必要である。

尚、DPB では、気道既存構造の器質的変化が軽症である場合には、感染発症時の最主要起炎菌はインフルエンザ菌で、肺炎球菌がこれに次ぐが、これらは経過と共に、慢性呼吸器疾患の二次感染における DPB 以外の疾患より容易に、高率に緑膿菌への菌交代症に進展して難治となり、現時点では治験の対象としては不適となる。従って、現時点では治験の対象となる DPB は器質的変化が軽度 [DPB の胸部 X 線分類 (谷本・中田) で I 型 (透過度亢進のみで粒状影なし)、II 型 (粒状影が 1 側肺を超えない)、III 型 (粒状影全肺野で、トラムラインや輪状影なし) までのもの] の症例に限定すべきである。しかし、将来的には DPB に於いても上述の如く、IV 型 (III 型 + 下肺野のトラムライン)、V 型 (IV 型 + 輪状影) までの症例も治験対象に組み込む必要がある。

3. 治験の対象基準

慢性呼吸器疾患の二次感染としての症状・所見を有し、下記の項目を満たす症例を治験の対象とする。

必須条件として、

- ① 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
- ② CRP の増加 (≥ 0.7 mg/dl, あるいは施設上限値をこえるもの)

さらに下記の項目の条件を満たしていることが望ましい。

- ③ 起炎菌が明確であること
- ④ 発熱 ($> 37.0^{\circ}\text{C}$)
- ⑤ 末梢白血球数増多 ($\geq 8,000/\text{m}^3$, あるいは施設上限値をこえるもの)

V. 急性膿胸

胸膜炎の中で治験の対象となる症例は、細菌によって惹起される急性膿胸 (急性化膿性胸膜炎) である。本症は一般に肺炎、肺化膿症などの炎症が胸膜へ波及・進展して発症することが最も多く、横隔膜下膿瘍などからの波及がこれに次ぐが、敗血症から血行性に細菌が胸膜に散布されて発症することもあり、また細菌の侵入門戸・進展経路が不明のこともある。

治験の対象とする本症は、臨床的には炎症が胸膜に限

局した症例が好適であり、本章の病因となった隣接臓器の感染症が共存するものは治験評価の上で適当でない。また、胸膜腔貯溜液も大量でなく、ドレナージを必要とせずに抗菌療法のみで治癒が期待できるケースが好ましい。

本患者の治療は一般に入院下で行われるので注射薬が用いられることになる。治験の対象とする病態は、感染症重症度と基礎疾患・合併症の重症度が共に中等症以下が適当であるが、胸水貯留液が一定量以上に存在し、感染重症度も中等症以上の症例に於いてはドレナージ下で抗菌療法を行うのが現実的である。そこで、斯様な症例に対しては評価基準を別途設定してドレナージ下の抗菌療法を評価すべきである。

III. 臨床試験における各 phase の考え方

抗菌薬開発における標準的考え方については、本学会での検討内容をふまえて厚生省医薬安全局より、すでに「抗菌薬臨床評価のガイドライン」(医薬審 743 号: 平成 10 年 8 月 25 日) が公示されている。本ガイドラインには各治験段階毎 (第 I 相～第 IV 相) に試験課題が明確にされ、抗菌薬を開発する上で基本的な考え方が時系列的に記載されている。

一方、「臨床試験の一般指針」(医薬審第 380 号: 平成 10 年 4 月 21 日) では、承認申請のための試験を目的別に「臨床薬理試験」、「探索的試験」、「検証的試験」の 3 つに、市販後に実施される試験を「治療的使用」と分類し、「ある種の臨床試験は複数の相において実施されることもあることから、開発の相という概念が臨床試験の分類の基礎としてふさわしくない」とし、従来用いられてきた第 I 相～第 IV 相といった時間の流れに対応した画一的な治験段階ではなく、試験の目的や状況、薬剤の特性に合わせた多様な開発形態を推奨している。下図は従来の開発の相区分と目的別試験区分との関連を示している。例えば臨床薬理試験は主に第 I 試験で行われるが、必要に応じて他の相においても検討すべき試験である。

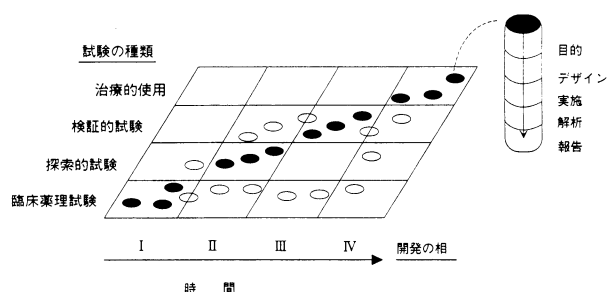


図 開発の相と目的別試験との関係

以下に、新規抗菌薬を開発する上で重要と考えられる試験課題について、目的による臨床試験の種類と従来の開発の相との関係を対比整理した。

表. 目的による臨床試験の分類

試験の種類	試験の目的	相	試験の例
臨床薬理試験	①忍容性評価	I	・忍容性試験 ・常在細菌叢に及ぼす影響 (腸内細菌叢への影響など)
	②薬物動態、薬力学的検討	I IV	・単回・反復投与の薬物動態、薬力学試験 ・高齢者、小児、病態時(肝/腎機能障害者)の薬物動態試験 ・薬物相互作用試験
探索的試験	①安全性と有効性の瀬踏み	II	・比較的短期間の、明確に定義された限られた患者集団を対象にした瀬踏み試験
	②臨床推奨用量の確認	II	・用量確認試験(安全性主体)
	③臨床的特徴の探索	II	・臨床上の利点に注目した試験
検証的試験	①有効性の非劣勢または優越性の検証	II III	・他剤との比較試験 *臨床推奨用量の確認を含む事もある
	②適応の確認(適応の拡大)	III	・比較試験がおこなわれていない疾患における有効性、安全性の確認試験
治療の使用	・適正使用に関する追加情報収集	IV	・使用成績調査 ・特別調査 ・市販後臨床試験 *薬剤感受性(耐性菌)に関する検討 医薬品の併用による相互作用の継続検討

「臨床試験の一般指針」(医薬審第380号:平成10年4月21日) 改変

さらに、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」(医薬審第672号:平成10年8月11日)が公表され、外国臨床データが日本人に対して外挿可能であり、かつ海外で実施された試験が新GCP基準(平成9年厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関係する省令」)に適合していれば、外国臨床データを本邦での承認審査資料として使用することが可能となった。これにより抗菌薬の開発も「ブリッジング試験」を含めた一層多様な開発形態を選択することが可能となった。

ここでは、「臨床試験の一般指針」に従い、各試験の種類別に検討すべき課題がより明確になるよう整理した。

1. 臨床薬理試験(主として第I相試験)

本試験は、通常、健常成人男子志願者を対象として、

臨床安全量の範囲と吸収・排泄などの薬物動態を確認することを目的として実施される。また、将来医療現場での適用が想定される幅広い患者層における薬物動態、他剤との薬物相互作用等に関する情報を得ることも目的となる。

① 忍容性評価

本試験の目的は、後の臨床試験のために必要な用量範囲での忍容性を確認し、予期される有害事象の性質を把握することである。通常、単回投与試験及び反復投与試験が実施される。単回投与試験の投与量は、非臨床試験や先行する外国での臨床試験、類薬からの情報を参考に設定される。単回投与試験では、投与量と副作用・臨床検査値異常発現に及ぼす用量反応性を検討する。反復投与試験の1回用量は、単回投与結果をふまえて想定される臨床用量の最高投与量とし、投与期間は薬物血中濃度が定常状態に達したことが確認できるまでの期間を目安とする。常在細菌叢に影響を及ぼし、何らかの副作用が懸念される薬剤については、腸内細菌叢への影響等について検討する。

なお、治験薬が健常人に対して明らかに毒性を発現する可能性がある場合は、投与対象となる患者で体内動態及び副作用が検討する場合がある。この場合、患者の利益のために薬効が期待できる投与量を選択する必要がある。

② 薬物動態、薬力学的条件

薬物動態試験では、薬物のクリアランスを評価し、未変化体又は代謝物の蓄積の可能性及び食事の影響について検討する。また、高齢者、小児、肝・腎機能障害のある患者等の集団を対象とした薬物動態、併用投与が想定される薬剤との薬物相互作用を必要に応じて検討する。

さらに、病巣局所への薬物移行性を推定するための試験を実施する。

外国臨床データの日本人への外挿性を予備的に検討する目的で、日本人と外国人の薬物動態の比較試験が計画される場合もある。

2. 探索的試験(主として第II相試験)

感染症患者を対象とした安全性と有効性の瀬踏み、臨床推奨用量の確認、及び臨床的特徴の探索などを目的とした小規模試験である。

外国で実施された信頼できる臨床試験で臨床推奨用量が確認されており、有効性や安全性等に関する十分な情報がある場合、また、原因菌に対する抗菌力や薬物動態、薬力学的試験成績等から外国での臨床試験成績が日本人に外挿可能と判断される場合には、日本での探索的検討を省略することが可能である。その場合、検証的試験の中で日本人における臨床推奨用量の確認を行う。

① 安全性と有効性の瀬踏み

抗菌薬では、種々の原因微生物に対する抗菌活性、小動物を用いた *in vivo* 試験から得られる各種パラメー

タ、体内動態成績及び類薬からの情報より、安全でかつ薬効を期待できる投与量を想定することができる。本試験は、そのようにして設定された投与量が適切であるかを推定することが目的である。

本試験では、安全性や臨床効果の判定が困難となるような重篤な基礎疾患を有する患者や併用薬剤の多い患者は除外し、比較的均質な患者集団で注意深く観察しながら検討するのが原則である。特に、原因菌の分離同定につとめ、菌の薬剤感受性と臨床効果、細菌学的効果との関係を把握することが重要である。

対象疾患は、薬剤の特性に応じて、上気道感染症群、肺炎、慢性呼吸器疾患の二次感染等から選択し、16歳～79歳までの患者を対象とする。

② 臨床推奨用量の確認

本試験は、推定臨床最高用量投与における安全性の確認を目的として実施される場合がある。

抗菌薬の治験は急性疾患を対象とするため、臨床効果を期待できない投与群を設定することは倫理上認められないこと、また、不十分な量の抗菌薬投与は原因微生物の薬剤感受性の低下を誘発する可能性もあることから、設定される用量群（通常、「臨床推奨用量と考えられる投与量」と「推定臨床最高用量-通常2倍-」）は、低用量群においても十分な効果を期待し得る量であるため、用量群間での有効性の差を推定することは困難な場合が多く、推定臨床最高用量の安全性の確認に主眼がおかれる。

本試験で設定された用量群間に薬効面（臨床効果、細菌学的効果）、安全性面で明らかに差があると考えられた場合には、検証的試験により臨床推奨用量の確認を行う必要がある。

対象疾患は、薬剤の特性に応じて、上気道感染症群、肺炎、慢性呼吸器疾患の二次感染等から選択し、16歳～79歳までの患者を対象とする。

③ 臨床的特徴の探索

抗菌薬の臨床上の利点に注目した評価項目で、治験薬の医療上の有用性を探索することが目的である。

有効性（除菌速度、原因菌不明の感染症例における治療効果、耐性獲得率、耐性菌に対する効果、投与後に出現する菌の特徴など）、臨床症状改善速度（症状や検査所見の改善までの時間）、コンプライアンス、安全性（副作用、臨床検査値異常）などに注目した評価となる。

対象疾患は、薬剤の特性に応じて、上気道感染症群、肺炎、慢性呼吸器疾患の二次感染等から選択し、16歳～79歳までの患者を対象とする。

3. 検証的試験（主として第Ⅲ相試験）

本試験は、通常、治験上の利益を確認することを目的とする。

一般に、意図した適応症においてその治験薬が安全で有効であることを検証することが目的である。また、市

販後の使用状況を推定し、実際の臨床の場を反映するような対象者を含めての検討も必要である。他剤との併用を検討することを目的として計画することもある。

① 有効性の非劣性または優越性の検証

（比較試験：Double Blind または Open label）

治験薬の安全性、有効性を既存抗微生物薬との比較で検証することが目的である。

対象疾患は、治験薬の特性に応じて、扁桃炎、肺炎、慢性呼吸器疾患の二次感染の中から選択する。対照薬剤は薬剤の特性及び適応症に応じて、市販されている薬剤の中から臨床評価が定まっている抗菌薬（系統を問わない）を選定する。対象患者は16歳～79歳までとする。

治験薬の臨床推奨用量が安全で、かつ有効率が最大効果に達しているかどうかを確認することを目的として、治験薬2用量群（臨床推奨用量群と最高用量群）に対照薬剤をくわえた3群による比較試験が計画される場合もある。

② 適応の確認 [適応の拡大]（一般試験：Open label）

適応疾患及び適応菌種決定のための試験で、対象疾患を拡大し有効性、安全性に関する追加情報を得ることが目的である。

比較試験が行われていない疾患における有効性、安全性を確認する。上気道感染症群、急性膿胸、びまん性汎細気管支炎などが対象となる。対象患者は16歳以上を含む全成人層とする。

4. 治療的使用（主として第Ⅳ相試験）

本試験の目的は、市販後に適正使用に関する追加情報を集積することにある。

① 使用成績調査

市販後調査のうち、製造業者等が、診療において、医薬品を使用する患者の条件を定めることなく、副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報その他の適正使用情報の把握のために行う。

② 特別調査

小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害または肝機能障害を有する患者等、承認時までの臨床試験から除外されていた特別な背景を有する患者群を対象として行われる。

また、市販後の菌感受性調査は、特別調査で実施される。

③ 市販後臨床試験

承認時までの治験で明らかにならなかった点を検討するため、また使用成績調査もしくは特別調査成績等の適性使用情報に関する検討より得られた推定等を検証すること、または診療においては得られない適性使用情報を収集するために、「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」を遵守して行われる。

抗菌薬における市販後調査では有効性、安全性の検討

と併せて、薬剤感受性を継続的に検討し、承認時の成績と比較検討することが重要である。他の医薬品併用による相互作用の検討も続けて実施する。

IV. 臨床試験薬剤の特性と投与経路に関する考え方

新規抗菌薬開発においてその種類、抗菌活性、吸収排泄代謝、投与経路または対象疾患の違いから画一化した試験実施計画書の作成は困難であり、抗菌薬の特徴を生かし臨床試験をより安全にかつ客観的評価を行う為に留意すべき点を試験実施計画に盛り込むことが重要である。既存の抗菌薬では構造および作用機序から分類されており、抗菌薬またはその系統から特徴的な副作用・薬物相互作用が確認されている。これらの点を踏まえ薬剤の系統を考慮した症例選択基準、症例除外基準、検査項目等の設定は臨床試験を実施するうえで不可欠な項目である。なお、新たな系統に分類される抗菌薬については種々の基礎的データに基づく設定が求められる。

一方、承認申請の為に行う臨床試験の種類及び各試験から得られるデータの集積状況から評価される抗菌薬の有効性及び安全性に関わる基準は大きく変化することが稀ではない。すなわちそれらの基準は抗菌薬自体の特性、関連情報の集積状況および臨床試験の目的を総合的に考慮し留意点を特定しなければならない。

1. β -ラクタム系抗菌薬開発における留意点

β -ラクタム系抗菌薬はその構造中に β -ラクタム環を有しており、作用機序は細菌の細胞壁合成酵素であるペニシリン結合タンパク (penicillin binding protein: PBP) に結合し、細胞壁合成に障害を与えることにより抗菌活性を示す。本邦ではセフェム系薬を中心に最も多くの薬剤が開発され、臨床の場に提供されてきた。その要因として選択毒性に優れ、強い抗菌力を特徴としていることが考えられる。また、構造的特性からくる抗菌スペクトル、抗菌活性、組織移行性、特徴的副作用及び薬物代謝酵素に関連した薬物相互作用、さらには β -ラクタマーゼ阻害剤について多くの研究結果が報告されており、開発における留意点として既存薬との差別化が最も求められる抗菌薬に位置づけられている。

セフェム系薬における差別化の要因として構造的にESBLsに対して安定な化合物が、微生物学的には*S. aureus*, *P. aeruginosa* に対するさらなる抗菌活性の強化等が求められる。また、組織移行性に優れたセフェム系薬も同様に期待されている。

カルバペネム系薬における差別化の要因として構造的に安定性の向上、微生物学的にはVCMと同等あるいはそれ以上の抗MRSA活性を期待しPBP2プライムに対する結合親和性を上げること、抗緑膿菌活性の増強、Class B型 β -ラクタマーゼ阻害剤の開発、long acting

(血中濃度半減期の延長)の化合物及び経口カルバペネム系薬においては高い生物学的利用率を有する薬剤の開発が期待される。

安全性における留意点はペニシリン系、セフェム系及びカルバペネム系に至るまで多様な変遷をたどっており、主要なものとして β -ラクタム環の開環によるアナフィラキシーショック、薬物相互作用による腎障害、N-methylthiotetrazole基に起因するアンタビュース作用及び血液凝固障害、GABA_A受容体の抑制による中枢神経系障害と構造的特性に深い関わりを持っている。その中でもカルバペネム系薬における安全性の問題点として腎毒性、中枢神経系の毒性の軽減が求められる。

β -ラクタム系薬の中では、ペニシリン系及びセフェム系は長い歴史の中でもっとも安全性が確立されており、今後、新たな構造骨格、修飾基を含む β -ラクタム系抗菌薬は過去の特徴にとらわれず安全性に関する留意が必要である。

2. マクロライド系抗菌薬

マクロライド系抗菌薬の構造は主にラクトン環(12~16員環)を有し、作用機序は細菌の70Sリボソームの50Sサブユニットと結合し、蛋白合成に障害を与えることにより抗菌活性を示し、抗菌スペクトルは嫌気性菌(リンコマイシン系薬)及び β -ラクタム系薬が無効ないわゆる非定型肺炎の原因微生物まで広範囲にわたっている。また、抗菌活性以外に細菌由来の酵素、バイオフィルム等の産生抑制作用及び生体の免疫反応調節作用をマクロライド系薬は有している。近年14, 16員環が主流であったマクロライド系薬に対し新たに15員環構造を特徴とするものが開発され細胞内移行率の高さから既存薬に比較し劣らない成績が示されている。またPRSP等の耐性菌に抗菌活性を有するものが求められるが、現在開発中のケトライドは同系統の薬剤として評価されつつある。

今後マクロライド系薬の留意点は新たな構造骨格が開発される可能性が高く、抗菌活性だけでなく生体内反応への影響も期待され薬剤効果について多角的検討が必須となる。

安全性における留意点は薬物相互作用による筋弛緩作用の増強等、QT延長が認められることがあり、新たな構造骨格、修飾基を含む場合は過去の特徴にとらわれず留意が必要である。

3. キノロン系抗菌薬

キノロン系抗菌薬はDNA構造の形成に必要なトポイソメラーゼの一種であるDNAジャイレースAを介しDNA合成阻害作用により殺菌的效果を示す。その優れた殺菌効果、細胞内移行性の高さ及びニューキノロン系薬の組織移行性の拡大に伴い使用範囲が広がり急速に臨床の場に行き渡った。一方、開発における留意点としては薬剤耐性菌を視野に入れ、耐性獲得の検討とその対応

を考慮しなければならない。今後期待される原因として微生物学的には VRE, MRSA, PRSP, ESBLs, 結核菌, 緑膿菌, 嫌気性菌に対する抗菌活性, バイオフィームに対する作用の増強及び注射用キノロン系薬の開発である。

安全性で特記すべき留意点は市販後における処方件数の上昇にともない副作用の件数及び種類が増加したことにある。関節障害, 薬物相互作用, 光線過敏症, 中枢神経系の副作用は既に知られているが, 新たに肝機能障害, QT 延長についても注意が必要であり, これらが改善された薬剤が求められる。

短期間の間に汎用されるに至ったキノロン系薬の開発から市販後への流れを振り返ると, 開発段階における既存薬との差別化に加え, 市販後における疾患別治療指針の中での位置づけを開発の初期段階で考慮することが留意点として挙げられる。

4. アミノ配糖体系抗菌薬

アミノ配糖体系抗菌薬はアミノ基を置換基として配した糖鎖を持つ構造をもち, 細菌のリボゾームと結合し蛋白合成阻害により抗菌活性を示し, 抗菌スペクトルは嫌気性菌, 非定型菌を除く一般細菌と抗酸菌に殺菌的效果を示す。アミノ配糖体系薬は神経遮断作用, 腎及び耳の障害等, 安全性に対する留意点を第一に考えなければならない。特に新生児, 高齢者及び腎機能障害者では, 血中濃度モニタリングによる安全域の確保が必要である。なお, 抗菌薬の使用状況が耐性菌発生頻度を左右することから, 新たなアミノ配糖体系薬の意義が見出される可能性に留意すべきである。

5. テトラサイクリン系抗菌薬

テトラサイクリン系抗菌薬は各種の置換基を配した 4 環構造を有し, 細菌の 70 S リボゾームの 30 S サブユニットと結合し蛋白合成阻害により抗菌活性を示し, 抗菌スペクトルは一般細菌から非定型菌, リケッチア, 非醗酵菌と広範囲に抗菌力を示す。安全性に対する留意点として肝障害に注意しなければならない。なお, 一部の薬剤には MRSA にも抗菌活性を示すものもあり, 耐性菌発生状況を考慮すると抗 MRSA 活性の増強された本系統抗菌薬が必要とされる。

6. その他の抗菌薬及び今後の抗菌薬開発における留意点

現在までにグリコペプチド系抗菌薬, ポリペプチド系抗菌薬, ST 合剤, ホスホマイシン, ムピロシン等の抗菌薬が治療の場に登場してきている。これらは新たな構造, 種々の作用機序, 特徴的な抗菌スペクトルを強調し, 既存薬との比較における差別化の要因としている。

現在, 開発中の抗菌薬として VRE の適応性を獲得したオキサゾリジノン系抗菌薬, またストレプトグラミン系抗菌薬が注目されており, 種々の耐性菌に対するさらなる適応症の取得が期待されている。

7. 経口薬及び注射薬開発における留意点

外来通院が主流となる経口薬開発における留意点は薬剤コンプライアンスの確認方法を規定すること, 安全性に関する対処方法を被験者にわかりやすく伝えることが必須であり, そのためには各種の臨床試験支援ツールの充実が必要となる。

また, 経口剤での低用量投与試験が実施されているが RTI を対象とした場合は薬物血中濃度および組織内濃度を十分に確保し, 基礎的データを考慮した用法用量を設定すべきである。

重症感染症又は高齢者などの入院治療が対象となる場合に注射薬が用いられるがこの時の留意点として併用薬, 併用療法及び溶解補助剤の取り扱いが問題となる。特に抗菌薬の特徴によっては併用療法を開発当初から考慮する事も必要である。

8. 今後の開発における留意点

今後の抗菌薬の開発は, 対象となる患者背景, 使用される医療環境及び社会経済を考慮しなければならない。

また, 開発される薬剤の要求される特性は選択毒性に優れ, 強い抗菌力, 特徴的抗菌スペクトル, 組織移行性, 細胞移行性等の特性を明確にする事であり, 腎機能, 肺機能に影響されない薬物代謝経路を有する薬剤が求められる。抗菌薬の臨床試験を如何にデザインし実際の臨床の場にタイムリーに提供する為には海外臨床試験から得られた評価, ポピュレーション等の被験者背景, 保険制度等の医療環境の変化を踏まえ, 抗菌薬の開発目的を明確にすることを常に念頭に置かなければならない。

安全性の面で求められる特性は薬物代謝酵素を含めた薬物相互作用が少なく, 対処可能な副作用であることを確認する手法を特定することにある。

V. 臨床試験実施計画書の骨子

治療実施計画書モデル案の利用についての留意点は以下の通りである。治験依頼者はこのモデル案の各記載事項に準拠して実施計画書を作成されることを望むが, このモデル案はひとつの形式と実施計画書作成における考え方を示したものであることに留意されたい。すなわち, 対象疾患, 観察検査項目や主要評価項目などは各々の治験薬の特性や開発の目的に応じて設定されるものであり, このモデル案の記載項目のみに限定されるものではない。このモデル案で提示した必須項目を満足している限りにおいては, 各依頼者における標準作業手順書 (Standard operating procedure: SOP) に従うことに異議を唱えるものではない。臨床試験の目的及び試験の相により求められるデザインの例を表 1 に示した。特に海外データとのブリッジングを行うことを目的とした臨床試験においては, 海外プロトコルの様式なども考慮されるが, 別にブリッジング検討委員会の報告がある

ので、それに準拠する。本モデル案では項目ごとにおける実施計画書の作成において留意すべき点を吹き出し文章で示したが、最も重要であることは、治験薬の開発戦略 (Development strategy) を反映した計画がなされているかどうかであり、その strategy が臨床試験の様々な相において一貫していることである。しかし、臨床試験の結果より導き出された新たな特性に基づき、新たな開発目的を持った計画を別途に立てることも科学的である。

表 1. 臨床試験の目的及び試験の相から選択すべき実施計画書のデザイン

相	前期第Ⅱ相試験	後期第Ⅱ相試験	第Ⅲ相試験		
	安全性・有効性の瀬踏み	臨床推奨用量と安全性の確認	臨床的特徴の探索	有効性の非劣性又は優越性の検証	適応の確認 (適応の拡大)
デザイン	探索的	探索的	探索的	検証的	検証的
	非比較	比較	非比較又は比較	比較	非比較
	オープン	オープン又は二重盲検	オープン又は二重盲検	オープン又は二重盲検	オープン
対象疾患	急性気道感染症群 肺炎 慢性呼吸器疾患の二次感染	1) 扁桃炎 2) 肺炎又は慢性呼吸器疾患の二次感染	急性気道感染症群 肺炎 慢性呼吸器疾患の二次感染	1) 扁桃炎 2) 肺炎かつ (又は) 慢性呼吸器疾患の二次感染	急性気道感染症群、膿胸、DPB など
対象年齢	16 歳～79 歳	16 歳～79 歳	16 歳～79 歳	16 歳～79 歳	16 歳以上

治験のデザイン及び対象疾患は治験薬の特性並びに試験の目的に応じて決定する。

治験薬の特性から、上気道感染症群のみを適応とする場合は比較試験の対象疾患を扁桃炎とする。

JSC-0 X（治験薬名）の急性気道感染症群・肺炎・
慢性呼吸器疾患の二次感染を対象とした
（探索的/検証的・第 X 相）臨床試験

治験実験計画書

治験依頼者:JSC 株式会社

秘密保全について

本治験実施計画書に含まれる情報は、JSC 株式会社が所有権を有しているものであり、治験に参加する意思のある医療機関、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、治験審査委員会用に限定し提供しています。このため被験者から同意を得る場合を除き、事前に JSC 株式会社との同意なしには第三者に開示することはできません。

実施計画書番号:JSC-0X RTI

作成年月日: 200X 年 X 月 X 日

略語及び用語一覧

【例示】

略語

「※略号・用語は「化学療法用語集（日本化学療法学会編）」を参照すること。」

- (1) 抗微生物薬
- (2) その他

Minimum inhibitory Concentration: MIC

メチシリン耐性ブドウ球菌: MRSA

ペニシリン耐性肺炎球菌: PRSP

検査項目

- (1) 血液検査項目

赤血球数: RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)

ヘモグロビン: Hb (g/dL)

ヘマトクリット: HCT (%)

白血球数: WBC ($/\text{mm}^3$)

- (2) 血清生化学的検査

Glutamic oxaloacetic transaminase: GOT (U/L)

Glutamic pyruvic transaminase: GPT (U/L)

γ -Glutamyl transpeptidase: γ -GTP (U/L)

アルカリフォスファターゼ: ALP (U/L)

- (3) 炎症所見検査

C 反応性蛋白: CRP (mg/dL)

赤血球沈降速度: ESR (mm/hr)

- (4) 血液ガス分析

血液 O_2 分析: PaO_2 (Torr)

血液 CO_2 分圧: PaCO_2 (Torr)

目 次

「※治験実施計画書に記載を求められる項目は以下のごとくである」

I. 治験実施計画の要約	692
1.1 治験の目的	692
1.2 対象	692
1.2.1 対象疾患	692
1.2.2 選択基準	692
1.2.3 除外基準	692
1.3 治験薬	692
1.3.1 治験薬名	692
1.3.2 成分含量及び剤型	692
1.3.3 治験薬の包装	692
1.4 治験のデザイン	692
1.4.1 治験デザイン	692
1.4.2 評価項目	692
1.4.3 用法・用量及び投与方法	692
1.4.4 投与期間（7日間投与の場合の例示）	692
1.4.5 治験実施期間	692
1.4.6 目標症例数	692
1.4.7 前治療及び併用治療	692

1.5 観察及び検査及び調査項目	693
1.5.1 観察及び検査及び調査項目	693
1.5.2 手順（フローチャート）	693
1.6 評価内容及び方法	693
1.6.1 有効性	693
1.6.2 安全性	693
II. 実施計画	694
1. 背景・経緯	694
2. GCP 遵守	694
3. 治験実施体制	694
3.1 治験依頼者	694
3.1.1 治験依頼者	694
3.1.2 治験責任者	694
3.1.3 医学専門家	694
3.1.4 モニター	694
3.1.5 品質管理責任（担当）者	694
3.1.6 データマネージメン責任（担当）者	694
3.1.7 統計解析責任（担当）者	694
3.1.8 試験統計家	694
3.1.9 監査責任（担当）者	694
3.1.10 治験薬管理責任（担当）者	694
3.2 開発業務受託機関	694
3.3 臨床検査測定施設等	694
3.4 微生物学的検査測定施設	694
3.5 治験責任医師	694
3.6 効果安全性評価委員会（独立データモニタリング委員会）	694
3.7 治験調整医師・治験調整委員会	694
3.8 治験実施医療機関	694
3.9 治験薬割付責任者	694
3.10 製剤試験責任者	694
4. 治験の目的	694
4.1 治験の目的	694
4.2 治験の種類（相）	694
5. 対象	694
5.1 対象疾患	694
5.2 選択基準	695
5.3 除外基準	695
5.4 被験者登録名簿の作成	695
6. 被験者の同意取得及び情報提供	695
6.1 同意及び説明文書	695
6.2 説明の内容	695
6.3 同意取得の時期と方法	696
6.4 同意取得に関する留意事項	696
6.5 同意書及び説明文書の改訂（新たな情報の提供）	696
7. 治験薬	696
7.1 治験薬	696
7.1.1 治験薬名（コード名）	696
7.1.2 化学名及び構造式等	696
7.1.3 剤形及び含有量	696

7.2	包装及び表示	696
7.3	治験薬の交付	696
7.4	治験薬の保管及び管理	696
7.5	治験薬の回収	697
7.6	治験薬管理手順書	697
7.7	製剤試験	697
8.	治験デザイン	697
8.1	治験デザイン	697
8.1.1	治験の種類	697
8.1.2	治験の順序	697
8.2	無作為化及び盲検化の方法	697
8.3	治験薬割付表及びエマージェンシーキーの作成及び保管	697
8.4	評価項目	697
8.4.1	主要評価項目	697
8.4.2	副次的評価項目	698
8.5	投与量及び投与方法	698
8.6	投与期間	698
8.7	治験実施期間	698
8.8	目標症例数	698
8.9	前治験及び併用療法	698
8.9.1	前治療・食事	698
8.9.2	併用薬剤・療法等	698
8.9.3	併用禁止薬剤・療法等	698
8.9.4	併用注意薬剤・療法等	698
8.10	盲検性の維持	698
8.11	開封手続き	699
9.	有効性及び安全性の評価項目及びフローチャート	699
9.1	観察・検査項目及び調査項目と実施時期	699
9.1.1	観察・検査項目及び調査項目	699
9.1.2	フローチャート	699
9.2	評価内容及び方法	701
9.2.1	有効性の評価	701
9.2.2	安全性の評価	702
10.	被験者の安全性の確保	703
10.1	基本的事項	703
10.1.1	効果安全性評価委員会（独立データモニタリング委員会）	703
10.2	重篤な有害事象	703
10.2.1	重篤な有害事象の定義	703
10.2.2	発現時の処置	704
10.3	治験中の開封手続き	704
10.4	予測される副作用	704
10.4.1	予測される副作用（臨床検査値異常変動を含む）	704
10.4.2	発現的の処置	704
11.	中止基準と手順	704
11.1	中止基準	704
11.2	中止手順	705
12.	統計解析	705
12.1	データの品質管理及び保証	705
12.1.1	データの品質管理	705

12.1.2 データの品質保証	705
12.2 目標症例数	705
12.3 解析対象集団	705
12.3.1 有効性	705
12.3.2 安全性（副作用）	705
12.3.3 安全性（臨床検査値異常変動）	705
12.4 統計解析計画	706
13. 治験実施計画書の遵守及び逸脱及び変更並びに改訂	706
13.1 治験実施計画書の遵守	706
13.2 治験実施計画書の逸脱又は変更	706
13.3 治験実施計画書の改訂	707
14. 治験の終了及び中止又は中断	707
14.1 治験の終了	707
14.2 治験全体の中止又は中断	707
14.3 治験医療機関での中止又は中断	707
15. 症例報告書	707
15.1 症例報告書の作成及び報告	707
15.2 症例報告書の変更又は修正	707
15.3 症例報告書作成上の注意	707
16. 原資料等の直接閲覧	708
16.1 原資料の特定	708
16.2 直接閲覧の方法	708
17. 治験の品質管理及び保証	708
17.1 品質管理	708
17.1.1 GCP 基準遵守	708
17.1.2 症例報告書データの管理・取り扱い	708
17.1.3 モニタリング	708
17.1.4 原資料等の直接閲覧	709
17.1.5 評価・判定の標準化及び妥当性	709
17.2 品質保証	709
18. 治験の倫理的実施	709
18.1 治験審査委員会（IRB）	709
18.1.1 審査	709
18.1.2 治験審査会の継続審査	709
18.2 被験者の人権保護に関する事項	709
18.2.1 治験の倫理的実施	709
18.2.3 被験者の秘密保護	709
19. 記録等の保管	709
19.1 治験依頼者	709
19.2 治験責任医師	710
19.3 実施医療機関	710
20. 金銭の支払及び保険	710
20.1 金銭の支払	710
20.2 健康被害補償及び保険	710
21. 公表に関する取決め	710
22. 参考資料	710
23. 設定根拠	710

I. 治験実施計画の要約

1.1 治験の目的

(軽/中等/重)症の急性気道感染症群・肺炎・慢性呼吸器疾患の二次感染を対象とした、JSC-OX (Xmg) の(7)日間以内投与における(臨床効果/微生物学的効果)について、多施設共同試験にて検討し、○×を(探索/検証)する。また、副作用及び臨床検査値異常変動についても検討する。

1.2 対象

1.2.1 対象疾患

JSC-OXに感性な微生物感染による(又は推定される)(軽/中等/重)症の下記呼吸器感染症を対象とする。

- 1) 急性気道感染症群
- 2) 肺炎, 肺化膿症, 急性膿胸
- 3) 慢性呼吸器疾患の二次感染

1.2.2 選択基準

以下の基準に合致する被験者を本治験の対象とする。

- 1) 同意取得時の年齢が〇〇歳以上, 〇〇歳以下の(外来/入院の別, 性別)の症例。
- 2) 同意能力を有し, 自覚症状などの表現ができ, 自由意思による治験参加の同意が得られた症例。
- 3) 日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」¹⁾の評価対象採用基準並びに感染症重症度判定の基準に準拠して, 治験責任医師又は治験分担医師により(軽/中等/重)症と判断された症例。

4) その他の治験薬ごとの特性を考慮した基準

1.2.3 除外基準

下記の基準に該当する被験者は本治験より除外する。

- 1) 日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」¹⁾の患者重篤度判定基準に準拠して患者重篤度が重度と判定された症例。
- 2) 重篤な肝または腎機能障害を有する症例。
- 3) 他の抗微生物薬が投与され, 既に症状が改善しつつある症例。
- 4) 被験者が女性の場合, 妊婦又は妊娠している可能性のある症例, 授乳中の症例。
- 5) 過去1ヶ月以内に, 開発中の薬剤の治験に組み入れられた症例, あるいは開発中の薬剤の半減期の5倍以上の期間を経過していない症例。
- 6) JSC-OXに耐性の病原体単独による感染症で, 感受性の面から治験薬の効果が期待し難い症例。
- 7) 本治験に一度組み入れられたことのある症例。
- 8) その他の治験薬ごとの特性を考慮した基準。

「※併用による相互作用が明らかな薬剤及び, 有効性評価への影響の観点から極めて long acting な抗菌薬が前投与されている場合は個々の当該薬剤毎に規定を設定する。」

1.3 治験薬

1.3.1 治験薬名

コード名: JXC-0 X

1.3.2 成分含量及び剤型

JSC-0 Xは1(錠/カプセル/アンプル)中に○×mg(力価)を含有する製剤である。製剤組織としては, ○×を使用している。

1.3.3 治験薬の包装

JSC-0 Xは1(錠/カプセル/アンプル)を○×に包装している。

1.4 治験のデザイン

1.4.1 治験デザイン

多施設共同(二重盲検/一般)臨床試験による(検証的/探索的)試験

1.4.2 評価項目

1) 主要評価項目

例えば, 臨床効果及び微生物学的効果(終了時)

2) 副次的評価項目

例えば, 原因菌別微生物学的効果
副作用, 臨床検査値異常変動

1.4.3 用法・用量及び投与方法

治験責任医師又は治験分担医師は, 同意取得後, 下表の投与量・投与回数にて(経口/静脈内)投与する。

1回投与量	1日投与回数
○×mg	X回
△□mg	Y回

1.4.4 投与期間(7日間投与の場合の例示)

原則として7日間(又は延べ8日間)。但し, 治療目的が達成された場合又は後述する個々の被験者の中止基準に合致した場合は7日以内であっても投与を終了・中止する。また, 7日間以上投与を必要とする場合は最大14日間(又は延べ15日間)とする。

1.4.5 治験実施期間

200 X年 X月 X日~200 Y年 Y月 Y日

1.4.6 目標症例数

XX症例

1.4.7 前治療及び併用治療

以下に示す薬剤・療法等の併用は禁止する。但し, 被験者の利益性から以下に示す薬剤・療法等の使用が必要と認められた場合には, 治験薬の投与を中止する。また, 併用禁止薬剤・療法等の使用が判明した場合は同様に治験薬の投与を中止する。

- 1) 内服又は注射で使用する他の抗微生物薬
- 2) ヒト免疫グロブリン製剤
- 3) コロニー刺激因子製剤(G-CSF等)
- 4) 副腎皮質ステロイド(プレドニゾロン換算10mg/日以上)の全身投与又は吸入)

- 5) 解熱鎮痛薬の連用（頓用は可）
- 6) 他の開発中の薬剤・医療器具
- 7) 気管支洗浄療法
- 8) その他の治験薬の特性上から禁止すべき薬剤等

1.5 観察及び検査及び検査項目

1.5.1 観察及び検査及び調査項目

観察・検査項目は下表に従って実施する。

【例示】

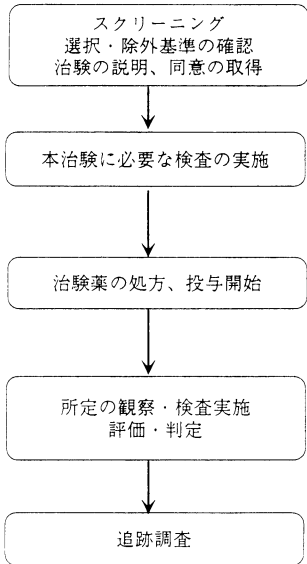
観察・検査項目		投与開始前	投与開始3日後	投与終了後・中止時	最終観察*	追跡調査
被験者背景		●				
(投与/服薬状況)		← 状況を調査 →				
自覚症状・他覚所見		●	●	●	○	▲
胸部X線撮影		●	◎	●	○	▲
微生物学的検査	分離同定	●	○	●	○	
	塗抹鏡検	○	○	○	○	
臨床検査		●	○	●	○	▲
炎症所見	WBC・CRP	●	●	●	○	
	ESR	○	○	○	○	
血清反応検査	マイコプラズマ抗体価					
	クラミジア抗体価	●	○	●	○	
	レジオネラ抗体価					
	寒冷凝集反応					

●:必須 ◎:肺炎において必須 ○:治験の特性に応じて実施 ▲:有害事象の場合、必要に応じて実施

*:最終（服薬/投与）日から急性気道感染症群及び肺炎では7～14日後、慢性呼吸器疾患の二次感染では7～21日後

1.5.2 手順（フローチャート）

以下の順序に従って本治験を実施する。



- 1) 被験者が選択基準を満たし、除外基準に抵触しないことを確認するとともに、同意を取得する。なお、同意取得の如何にかかわらず治験の説明を実施した全ての被験者を「スクリーニング名簿」に記録する。
- 2) 同意取得後、本治験に必要な投与開始前の検査を実施する。
- 3) 「治験薬の用法・用量」に従い、治験薬を処方する。被験者に遵守すべき事項について指導する。
- 4) 所定の日に規定の各観察・検査項目を実施し、各項目の評価・判定を行う。
- 5) 治験責任医師又は治験分担医師は、治験薬投与開始日から最終観察までの有害事象発現の有無を確認する。有害事象が発現した場合は、治験責任医師又は治験分担医師は追跡調査を行う。

1.6 評価内容及び方法

1.6.1 有効性

- 1) 投与3日後及び終了時の臨床効果

日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」¹⁾の臨床効果判定基準に準拠して治験責任医師又は治験分担医師は判定する。

- 2) 投与終了時の微生物学的効果

日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」¹⁾の微生物学的効果判定基準に準拠して治験責任医師又は治験分担医師は判定する。

1.6.2 安全性

- 1) 副作用

日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」²⁾を参考に判定する。

- 2) 臨床検査値異常変動

日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」²⁾を参考に判定する。

参考：感染症重症度の判定について

薬剤の特徴から対象の重症度を選択

重症度	慢性呼吸器疾患の二次感染 (下記項目全て満足)			肺炎 (下記4項目中3項目以上満足)		
	体温 (℃)	白血球数 (/mm ³)	CRP (mg/dl)	体温 (℃)	胸部X線点数 (点)	白血球数 (/mm ³)
軽症	<37.5	<10,000	<5	<37.5	<4	<10,000
中等症	≥37.5	≥10,000	≥5	≥37.5	≥4	≥10,000
重症	≥39	≥15,000	≥10	≥38.6	≥6	≥20,000

(呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法により)

参考：基礎疾患・合併症の重症度の判定について

重症度	慢性呼吸器疾患の二次感染	肺炎
軽症	軽度(Hugh-Johns I 程度)の慢性肺疾患(慢性気管支炎・慢性肺気腫・気管支拡張症など)や心疾患を有するがその他の合併症がないかあるいは感染症の経過に影響をおよぼさない合併症を有する場合(例えば軽度の高血圧・高脂血症・肝機能障害)	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(例えば高血圧・高脂血症・軽度の肝機能障害など)
中等症	中等度の慢性肺疾患(Hugh-Johns II ~ III 程度)や軽度(潜在性)の心不全または感染症の経過に特に重大と考えられない合併症を有する場合(例えばコントロールされた糖尿病や慢性腎臓病)	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(例えば軽度の慢性閉塞性肺疾患・コントロールされた糖尿病・慢性腎臓病など)
重症	呼吸不全を伴う慢性肺疾患(Hugh-Johns IV ~ V 程度)やうっ血性心不全を有する場合あるいは感染症の経過に重大な影響をおよぼす合併症を有する場合(例えばコントロール不良の糖尿病・ケトアシドーシス・膠原病・気管切開・人工呼吸・通尿など)	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(例えば膠原病・白血病・進行癌などの悪性疾患・うっ血性心不全・呼吸器不全を伴う慢性気道疾患など)

(呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法により)

参考：胸部X線点数について

肺炎スコア	肺炎の拡がり
0	異常陰影なし
1	1動脈以内にとどまる極めて軽度の陰影
2	1と3の中間
3	陰影範囲が1側の1/10程度
4	3と5の中間
5	陰影範囲が1側の1/3程度
6	5と7の中間
7	陰影範囲が1側の2/3程度
8	陰影範囲がほぼ1側全肺野
9	8と10の中間
10	陰影範囲が両肺野ほぼ全域にわたるもの

陰影がわけて重なるものは1点加算
陰影が2ヵ所以上のものは陰影の合計により判定する



II. 実施計画

1. 背景・経緯

各々の治験薬の特性に基づき下記の内容を記載する。

開発の起源及び経緯

治験薬名称及びその他の説明

非臨床試験及びこれまでの臨床試験から得られた臨床的に重要な知見の要約

被験者に対する既知及び可能性のある危険と利益の要約

治験対象母集団、治験目的及び治療法の要約、本治験を正当とする理由

参考資料ガイドライン等

2. GCP 遵守

本治験は1)「ヘルシンキ宣言(ヒトを対象とする生物学的研究に携わる医師のための勧告)」に基づく倫理原則、2)「薬事法第14条3項及び第80条の2」に規定する基準並びに平成9年厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年4月1日施行)を遵守して実施する。

治験責任医師は、本治験実施計画書及び症例報告用紙の内容並びにその遵守について治験依頼者との間で合意した上で、本治験を実施する。

3. 治験実施体制

本治験は以下のメンバーから構成される組織により計画、実施される。

3.1 治験依頼者

3.1.1 治験依頼者

3.1.2 治験責任者

「※各治験組織のメンバーとその役割について記載する。」

3.1.3 医学専門家

3.1.4 モニター

3.1.5 品質管理責任(担当)者

3.1.6 データマネジメント責任(担当)者

3.1.7 統計解析責任(担当)者

3.1.8 試験統計家

3.1.9 監査責任(担当)者

3.1.10 治験薬管理責任(担当)者

3.2 開発業務受託機関

3.3 臨床検査測定施設等

3.4 微生物学的検査測定施設

3.5 治験責任医師

3.6 効果安全性評価委員会(独立データモニタリング委員会)

3.7 治験調整医師・治験調整委員会

3.8 治験実施医療機関

3.9 治験薬割付責任者

3.10 製剤試験責任者

4. 治験の目的

4.1 治験の目的

(軽/中等/重)症の急性気道感染症群・肺炎・慢性呼吸器疾患の二次感染を対象とした、JSCJ-0X(Xmg)の(7)日間以内投与における(臨床効果/微生物学的効果)について、多施設共同試験にて検討し、○×を(探索/検証)する。また、副作用及び臨床検査値異常変動についても検討する。

「※治験の相・デザインにより、治験薬の臨床的特長を明らかにするための具体的な有効性又は安全性の指標(主目的/副次的目的)を目標として掲げる。」

4.2 治験の種類(相)

臨床第X相

多施設共同/単独

検証的/探索的試験

5. 対象

5.1 対象疾患

「※治験薬の特性・事件の目的に応じて、対象とする疾患あるいは原因菌を設定する。例えば、治験薬の特性から非定型肺炎が対象となる場合や治験の目的から汎細気管支炎をも対象とする場合、市中肺炎と院内肺炎を区別し、その何れか一つを対象疾患として設定する場合等。」

JSC-0Xに感性的な微生物感染による(又は推定される)(軽/中等/重)症の下記呼吸器感染症を対象とする。

1) 急性気道感染症群

上気道炎(急性扁桃炎、急性咽頭炎、急性咽喉頭炎)、

急性気管支炎、扁桃周囲膿瘍、咽後膿瘍

- 2) 肺炎、肺化膿症、急性膿胸
- 3) 慢性呼吸器疾患の二次感染

慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、気管支喘息、肺線維症、陳旧性肺結核

5.2 選択基準

「※治験の目的に応じて設定する。」

以下の基準に合致する被験者を本治験の対象とする。

「※phase 毎の取り決めを参照する。」

- 1) 同意取得時の年齢が〇〇歳以上、〇〇歳以下の（外来/入院の別、性別）の症例。
- 2) 同意能力を有し、自覚症状などの表現ができ、自由意思による治験参加の同意が得られた症例。
- 3) 日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」¹⁾の評価対象採用基準並びに感染症重症度判定の基準に準拠して、治験責任医師又は治験分担医師により（軽/中等/重）症と判断された症例。

- 4) 「※その他の治験薬ごとの特性を考慮した基準。」

5.3 除外基準

以下の基準に該当する被験者は本治験より除外する。

- 1) 日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」¹⁾の患者重篤度判定基準に準拠して患者重篤度が重度と判定された症例。
 - 2) 重篤な肝または腎機能障害を有する症例。
- 「※治験薬の特性ごと基準値等を設定する。この際には、厚生省薬務局通知（薬安第80号）「医薬品の副作用等の重篤度分類基準について」³⁾のグレードを用いるなど具体的に表記する。」

- 3) 他の抗微生物薬が投与され、既に症状が改善しつつある症例。
- 4) 被験者が女性の場合、妊婦又は妊娠している可能性のある症例、授乳中の症例。
「※生殖発生毒性が概念される薬剤では、妊婦テストや避妊指導についての記載を設定する。」
- 5) 過去1ヶ月以内に、開発中の他の薬剤の治験に組み入れられた症例、あるいは開発中の薬剤の半減期の5倍以上の期間を経過していない症例
- 6) JSC-0Xに耐性の病原体単独による感染症で、感受性の面から治験薬の効果が期待し難い症例。
- 7) 本治験に一度組み入れられたことのある症例。
- 8) 「※その他の治験薬ごとの特性を考慮した基準併用による相互作用が明らかな薬剤及び、有効性評価への影響の観点から極めて long acting な抗菌薬が前投与されている場合は個々の当該薬剤ごとに規程を設定する。」

5.4 被験者登録名簿の作成

治験責任医師は治験参加の同意が得られ、被験者となることを決定したものを記載した被験者登録名簿を作成

する。被験者登録名簿には被験者イニシャル、性別、事前の同意取得日などに加え被験者識別コードを記入する。

6. 被験者の同意取得及び情報提供

6.1 同意及び説明文書

治験責任医師は、治験依頼者の協力を得て被験者から治験への参加の同意を得るために用いる同意文書及びその他の説明文書を作成し、必要に応じてこれを改訂する。作成又は改訂された当該文書は治験依頼者へ提供し、予め実施医療機関における治験審査委員会の承認を得る。

6.2 説明の内容

「※別に同意説明文書作成委員会による原案があるので参照のこと。」

説明文書（改訂された場合も含む）には、少なくとも以下の事項を記載する。被験者からの同意取得に際し、治験責任医師及び治験分担医師はこれらの事項について被験者に十分説明する。

- 1) 治験が研究を伴うこと。
 - 2) 治験の目的
 - 3) 治験の方法（治験の試験的側面、被験者の選択基準、及び無作為割付が行われる場合は各処置に割り付けられる確率を含む。）
 - 4) 被験者の治験への参加予定期間
 - 5) 治験に参加する予定の被験者数
 - 6) 予期される臨床上的利益及び危険性又は不便（被験者にとって予期される利益がない場合には、その旨を記載する）
 - 7) 被験者に対する他の治療法の有無及びその治療法に関して予測される重要な利益及び危険性
 - 8) 治験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償及び治療
 - 9) 治験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者は治験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、治験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと。
 - 10) 治験への参加の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者に伝えられること。
 - 11) 治験への参加を中止させる場合の条件又は理由
 - 12) モニター、監査担当者、治験審査委員会及び規制当局が原医療記録を閲覧できること。
- その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意文書に被験者が記名捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること。
- 13) 治験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。
 - 14) 被験者が費用負担をする必要がある場合にはそ

の内容

- 15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容（支払額算定の取り決め等）
- 16) 治験責任医師又は治験分担医師の氏名、職名及び連絡先
- 17) 被験者が治験及び被験者の権利に関して更に情報が欲しい場合又は治験に関連する健康被害が生じた場合に照合すべき又は連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口
- 18) 被験者が守るべき事項

6.3 同意取得の時期と方法

「※代諾者同意を必要とする場合はその取得方法について記載する。」

治験責任医師又は治験分担医師は、治験を実施する前に同意文書及びその他の説明文書を用いて被験者に治験の内容及び被験者の権利等を十分に説明し、被験者本人の自由意思による同意を文書（記名・捺印又は署名し、同意年月日を記入する）にて得る。また、治験責任医師又は治験分担医師は、本治験に関する説明を行った者の全ての氏名を被験者登録名簿に記入する。同意文書には説明を行った医師、もしくは説明を行った他の補助者があれば同様に、記名・捺印又は署名し、その日付を記入する。

治験責任医師又は治験分担医師は、被験者に他の主治医がいるか否かを確認し、被験者の同意に下に、被験者が治験に参加する旨を当該主治医に通知する。なお、他の主治医に通知した場合は、治験責任医師又は治験分担医師はその日付を症例報告書に記入する。

治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者は、同意文書及びその他の説明文書の写しを事件に参加することに同意した被験者に交付するとともに、原本は各医療機関において所定の場所に保管する。

6.4 同意取得に関する留意事項

同意取得に関して以下のことに留意する。

- 1) 治験責任医師又は治験分担医師は治験への参加または継続に関して被験者に強制したり、その判断に不当な影響を及ぼしてはならない。
- 2) 説明に際しては被験者に権利を放棄させるかそれを疑わせる語句、又は治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、医療機関、治験依頼者の法的責任を免除するかそれを疑わせる語句を使用してはならない。
- 3) 説明に際して、被験者が理解可能で可能な限り非専門的で平易な言葉を用いなければならない。

6.5 同意書及び説明文書の改訂（新たな情報の提供）

治験依頼者は、治験に継続して参加するかどうかについて被験者の意思に影響を与える可能性のある情報入手した場合、速やかに各実施医療機関の長及び治験責任医師に文書にて報告する。

治験責任医師又は治験分担医師は、当該情報を速やかに被験者に伝え、治験に継続して参加するか否かについて被験者の意思を確認し、再度同意を得るとともに当該情報が被験者に伝えられたことを文書に記録する。なお、外来患者を被験者とした場合の同意文書への記名・捺印又は署名は、被験者の都合等に併せて被験者が来院した際に取得する。

また、治験責任医師は、速やかに当該情報に基づき同意文書及びその他の説明文書を改訂し、治験審査委員会の承認を得る。

7. 治験薬

7.1 治験薬

7.1.1 治験薬名（コード名）

JSC-0 X

7.1.2 化学名及び構造式等

化学名：

分子式：

構造式：

7.1.3 剤形及び含有量

JSC-0 X は 1（錠/カプセル/アンプル）中に○×mg（力価）を含有する○×製剤である。製剤組成としては、○×を使用している。

7.2 包装及び表示

包装形態：JSC-0 X は 1（錠/カプセル/アンプル）を○×に包装され、*cm×*cm×*cm の薬剤箱（白箱）に収納する。薬剤箱には以下のように表示する。治験薬の保存条件は室温（冷所・冷凍・遮光）保存（使用期限 200 X 年 X 月）である。

（治験薬の箱の表示例）

治験薬	○×mg	X 日分
JSC-0X		
製造番号：××××× 貯 法：○×保存 使用期限：200X年X月 注意事項：		
JSC 株式会社 東京都品川区大崎 2 丁目 20 番 8 号		

7.3 治験薬の交付

治験依頼者は医療機関との間で治験の契約が締結された後、治験薬を治験薬管理者又は、治験薬管理者より指名された者（以下、治験薬管理者等）に直接納品する。納品業務はモニターが行う。その際に治験薬管理者は治験薬納品書を受領するとともに治験薬の数量等を確認後、受領書に署名又は記名・捺印する。

7.4 治験薬の保管及び管理

医療機関の長は治験薬を保管・管理する治験薬管理者を設置する。治験薬管理者等は治験依頼者が作成した「治

験薬管理手順書」に従い、定められた保存条件の下で治験薬の保管・管理を行い、治験依頼者からの受入れ数量、処方数量等の治験薬の使用状況について記載した治験薬管理表を作成する。

また、治験薬管理者等、治験責任医師、治験分担医師及び治験協力者は治験薬の保存条件に従って、治験薬の取り扱いを行う。治験依頼者は治験薬の使用期限が満了することが予測されるなど治験薬を再交付する必要がある場合は、先に交付した未使用治験薬を回収し、治験薬を再交付する。

7.5 治験薬の回収

治験薬回収の際、治験依頼者は未使用治験薬及び使用済の治験薬の数量等を確認後、治験薬管理者等治験治験薬回収書を交付し、治験薬管理者等は治験薬返却書に署名又は記名・捺印する。また、治験薬管理者等は治験薬管理表の写しを治験依頼者に提出する。

7.6 治験薬管理手順書

治験依頼者は「治験薬管理手順書」を作成し、医療機関の長に交付する。

7.7 製剤試験

治験薬を治験薬管理者等に交付する前に第三者機関等にて製剤試験を実施し、試験結果が基準値内であることを確認する。なお、治験終了後においても、同様に第三者機関等にて製剤試験を実施し、試験結果が基準値内であることを確認する。

8. 治験デザイン

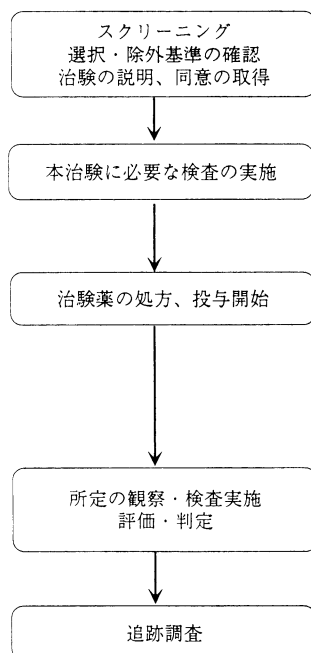
8.1 治験デザイン

8.1.1 治験の種類

多施設共同（二重盲検/一般）臨床試験による（検証的/探索的）試験

8.1.2 治験の順序

以下の順序に従って本治験を実施する。



1) 被験者が選択基準を満たし、除外基準に抵触しないことを確認するとともに、同意を取得する。なお、同意取得の如何にかかわらず治験の説明を実施した全ての被験者を「スクリーニング名簿」（別添2）に記録する。

2) 同意取得後、本治験に必要な投与開始前の検査を実施する。

3) 「8.5 投与量及び投与方法」を遵守し、治験薬を処方する。

「※例えば経口薬では、「被験者に食事後30分以内に服用するように指導する。また、同意取得時に補助資料（お薬の飲み方）を配布し、治験薬服用方法について十分な説明をおこなう。」

4) 所定の日に規定の各観察・検査項目を実施し、各項目の評価・判定を行う。

5) 治験責任医師又は治験分担医師は、治験薬投与開始日から最終観察までの有害事象発現の有無を確認する。有害事象が発現した場合は、治験責任医師又は治験分担医師は追跡調査を行う。

8.2 無作為化及び盲検化の方法

「※比較試験等では以下の記載（8.2 及び 8.3）も必要である。」

治験におけるバイアスを最小限にする目的で、〇×法により無作為化、盲検化を行う。無作為化、盲検化に用いた手順を記載する。

8.3 治験薬割付表及びエマージェンシーキーの作成及び保管

治験薬割付責任者は〇×法により JSC-0 X 群と対照薬××群の無作為割付を行う。割り付けられた治験薬は割付方法に従い、被験者に割り付けることを厳守する（例えば、割付番号順に被験者に割り当てる等）。治験薬割付責任者は治験薬の割り付け完了後直ちに割り付け表を封印し、キーの開封時まで厳重に保管する。治験薬割付責任者はエマージェンシーキーを作成し、予め定められた手順以外では開封しない。

8.4 評価項目

8.4.1 主要評価項目

1) 有効性

「※治験薬の特性及び治験の目的に合致した主要評価項目を設定する。」

(1) 臨床効果（終了時）

日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」¹⁾の臨床効果判定基準に準拠して治験責任医師又は治験分担医師は判定する。

(2) 微生物学的効果（終了時）

日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」¹⁾の微生物学的効果判定基準を参考に治験責任医師又は治験分担医師は判定する。

2) 安全性

(1) 副作用

日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」²⁾を参考に判定する。

(2) 臨床検査値異常変動

日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」²⁾を参考に判定する。

8.4.2 副次的評価項目

「※近年では、特にブリッジング試験などに際して、欧米での判定基準や判定方法を用い、評価のタイミングも異なる場合もあるので、試験の性格に応じて十分な事前の検討が必要であり、前述のように治験の目的に応じて主評価と副次的評価を明確にする。」

1) 有効性

(1)

(2)

2) 安全性

(1)

(2)

8.5 投与量及び投与方法

治験責任医師又は治験分担医師は、同意取得後、下表の投与量・投与回数にて（経口/静脈内）投与する。

1 回投与量	1 日投与回数
○×mg	X 回
△□mg	Y 回

8.6 投与期間

「※試験の目的に応じて投与期間を設定する。」

例えば、7 日間投与の場合は以下のように記載する。原則として 7 日間（又は延べ 8 日間）。但し、治験目的が達成された場合又は後述する個々の被験者の中止基準に合致した場合は 7 日以内であっても投与を終了・中止する。また、7 日間以上投与を必要とする場合は最大 14 日間（又は延べ 15 日間）とする。

8.7 治験実施期間

同意取得日から最終観察日までとする。

「※必ずしも、治験薬投与終了時ではない。」

8.8 目標症例数

○○症例

8.9 前治療及び併用療法

8.9.1 前治療・食事

「※前治療並びに食事の内容についての規定を記載する。特に、治験薬投与開始前に実施された抗微生物療法の内容について規定する。」

8.9.2 併用薬剤・療法等

「※特定の併用療法を実施する場合には、その療法の実施規定を記載する。」

治験薬投与期間中の併用薬については薬剤名、投与方法、1 日用量、用法、投与期間及び治療対象を、併用療法については処置内容について療法名、施行状態、施行

期間及び施行対象を症例報告書に記入する。なお、有害事象の治療の目的で使用された薬剤及び療法については症例報告書の有害事象の対症療法欄に記入する。

8.9.3 併用禁止薬剤・療法等

「※治験薬や試験の特性に応じて設定する。なお、慎重投与等併用に注意を要する薬剤の併用については別項に使用法等を設定する。」

以下に示す薬剤・療法等の併用は禁止する。但し、被験者の利益性から以下に示す薬剤・療法等の使用が必要と認められた場合には、治験薬の投与を中止する。また、併用禁止薬剤・療法等の使用が判明した場合は同様に治験薬の投与を中止する。

1) 内服又は注射で使用する他の抗微生物薬

2) ヒト免疫グロブリン製剤

3) コロニー刺激因子製剤（G-CSF 等）

4) 副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン換算 10 mg / 日以上 of 全身投与又は吸入）

5) 解熱鎮痛薬の連用（頓用は可）

6) 他の開発中の薬剤・医療器具

7) 気管支洗浄療法

8) 「※その他の治験薬の特性上から禁止すべき薬剤等を記載する。（例示：カルバペネム薬でのバルプロ酸製剤、ニューキノロン薬での NSAID 等）。」

8.9.4 併用注意薬剤・療法等

以下に示す薬剤・療法等を併用する場合は被験者の利益性を考慮の上、他の同系薬で知られている相互作用や薬効評価への影響等を勘案し慎重に投与する。

「※治験薬や試験の特性に応じて設定する。」

ニューキノロン薬でのテオフィリン剤の使用

マクロライド少量投与との併用効果を目的とする治験
急性気道感染症群における扁桃又は咽頭周辺部への局所療法

（抗菌・消毒及び抗炎症薬、切開及び穿刺）

抗血栓作用を目的とした低用量アスピリンの投与
NSAID の頓用など。」

8.10 盲検性の維持

「※比較試験においては以下の記載（8.10 及び 8.11）も必要である。」

治験の盲検化は識別不能であることが保証された治験薬を治験薬割付責任者が無作為化の方法を用いて割り付けることにより実施する。

治験薬割付表は治験薬割付責任者が開封時まで保管し、盲検性は治験薬割付責任者を除く全ての本治験に関係のある者に対して保持される。

治験依頼者は治験が終了し、治験薬割付表が開封された後に治験薬を回収することにより盲検性を保持する。また、キー開封前に治験薬を回収する場合は治験薬管理者等が未使用治験薬等の数量確認後に元の箱に収め、封印を施した後に治験依頼者へ返却することにより盲検性

を保持する。

8.11 開封手続き

治験薬割付表は全ての症例報告書の作成が終了し、解析のためのデータが固定された後に開封する。

9. 有効性及び安全性の評価項目及びフローチャート

9.1 観察・検査項目及び調査項目

「※観察・検査の項目及び実施時期は各々の治験の目的や治験薬の特性で異なる。」

9.1.1 観察・検査項目及び調査項目

1) 患者特性の調査項目

被験者に関する以下の情報について症例報告書に記入する。

被験者識別コード、被験者イニシャル、生年月日、性別、体重、(身長)、入院・外来の別、感染症診断名及びその重症度、基礎疾患・合併症の各疾患名とその程度及び基礎疾患・合併症の重症度、患者重篤度、現病歴、アレルギー既往、前抗微生物療法治療薬(投与開始7日前～投与開始日)。なお、基礎疾患・合併症は全て列記し、当該感染症へ影響を及ぼすと考えられるものに○印を付す。

感染症重症度及び基礎疾患・合併症の重症度は日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」¹⁾の感染症重症度判定並びに基礎疾患・合併症重症度判定基準に準拠して次の分類で判定し、症例報告書に記入する。

1. 軽症 2. 中等症 3. 重症

2) 有効性評価のための調査項目

(1) 自覚症状・他覚所見

急性気道感染症群においては、体温、咳嗽、咽頭痛、扁桃痛、膿苔・膿栓、膿性分泌物、発赤及び腫脹について、肺炎及び慢性呼吸器疾患の二次感染については体温、咳嗽、喀痰(量・性状)、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状及びチアノーゼについて規定日に診察又は問診し、下記の基準で症例報告書に記入する。なお、体温測定値が1日のうち複数ある場合は、最高体温のみの記入で可とする。

<判定基準>

A. 急性気道感染症群

- ① 体温：実測値(平熱の場合でも、体温を測定する。)
- ② 咳嗽：+++ (睡眠が障害される程度)，++ (中等度)，+ (軽度)，- (なし)の4段階
- ③ 咽頭痛：+++ (高度)，++ (中等度)，+ (軽度)，- (なし)の4段階
- ④ 扁桃痛：+++ (高度)，++ (中等度)，+ (軽度)，- (なし)の4段階
- ⑤ 膿苔・膿栓：+++ (高度)，++ (中等度)，+ (軽度)，- (なし)の4段階
- ⑥ 膿性分泌物：+++ (高度)，++ (中等度)，

+ (軽度)，- (なし)の4段階

- ⑦ 発赤：+++ (高度)，++ (中等度)，+ (軽度)，- (なし)の4段階

- ⑧ 腫脹：+++ (高度)，++ (中等度)，+ (軽度)，- (なし)の4段階

B. 肺炎及び慢性呼吸器疾患の二次感染

- ① 体温：実測値(平熱の場合でも、体温を測定する。)

- ② 咳嗽：+++ (睡眠が障害される程度)，++ (中等度)，+ (軽度)，- (なし)の4段階

- ③ 喀痰量：下記5段階の基準に従う。

++++ (100 mL 以上/日)

+++ (50 mL 以上 100 mL 未満/日)

++ (10 mL 以上 50 mL 未満/日)

+ (10 mL 未満/日)

- (なし)

- ④ 喀痰性状：P (膿性)，PM (膿粘性)，M (粘性)の3段階

- ⑤ 呼吸困難：++ (Hugh-Jones; II 以上)，(H-J; I 程度)，- (なし)の3段階

- ⑥ 胸痛：+ (あり)，- (なし)の2段階

- ⑦ 胸部ラ音：++ (著明)，+ (軽度)，- (なし)の3段階

- ⑧ 脱水症状：+ (あり)，- (なし)の2段階

- ⑨ チアノーゼ：+ (あり)，- (なし)の2段階

(2) 胸部X線(肺炎及び慢性呼吸器疾患の二次感染)

「※胸部CT検査等も実施することは有用である。」

投与開始前及び7日後(又は投与終了後・中止時)に必ず撮影し、症例報告書にスケッチを記入する。なお、肺炎症例については投与開始3日後も必須とする。

(3) 微生物学的検査

投与開始前、3日後、投与終了後・中止時、最終観察日に各医療機関の方法により、急性気道感染症群においては膿苔・膿栓、膿性分泌物又は咽頭スワブ中の微生物、肺炎及び慢性呼吸器疾患の二次感染においては喀痰中の微生物の分離同定と、菌数の測定を実施し、原因菌、交代菌の検索に最大限努力するとともに、その結果を症例報告書に記入する。なお、検出された菌が正常微生物叢を形成する微生物であっても、各微生物について症例報告書に記入する。同様に塗抹標本作成手順書に準拠して喀痰の塗抹・グラム染色を行い、その結果あるいは所見に関するコメントを症例報告書に記入する。

<原因菌・交代菌の薬剤感受性測定>

各医療機関にて分離された原因菌・交代菌は集中測定機関へ送付し、薬剤感受性の測定を実施する。原則として、MIC 測定の希釈系列はNCCLS法に準じて実施する。なお、MIC と微生物学的効果の乖離が著明なケースなどでは、必要に応じて別途MIC 測定時の菌量を変更しての実施やMBC の測定等を併せて実施することは

有用である。

3) 安全性評価のための調査項目

(1) 有害事象

i) 有害事象の定義

有害事象とは当該治験薬との因果関係の有無にかかわらず、治験薬を投薬された被験者に治験薬投与開始日から最終観察までに生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとをいう。但し、治験薬の効果が不十分なために生じる事象については内容やその程度を勘案し、有害事象か否かを判断する。一般的に有害事象には以下のようなものが含まれる。

- ① 新たに発現した疾患及び症状
- ② 合併症の悪化
- ③ 事故
- ④ 検査値の悪化
- ⑤ 服薬終了後に発現した好ましくない所見
- ⑥ 薬物相互作用による好ましくない所見
- ⑦ 過剰投与（医師の判定による）の影響
- ⑧ 濫用の影響
- ⑨ 依存性の発現

ii) 有害事象の観察

- ① 自覚症状・他覚所見の発現又は悪化、基礎疾患・合併症の悪化、偶発症の発現等

被験者に生じた治験薬投与開始後の有害事象の情報を収集するために、治験責任医師又は治験分担医師は被験者からの自発的報告の記録及び問診による調査を投与開始時から最終観察日まで実施する。有害事象が認められた場合は、治験期間中に消失（悪化前の状態に回復）しなければ、治験終了後も追跡調査を実施し、転帰を症例報告書に記入する。

② 臨床検査値異常変動

臨床検査において、投与開始時から投与終了後・中止時までに臨床上有意と考えられる異常変動が認められた場合は、治験期間中に正常化（前値に回復）しなければ、治験終了後も追跡検査を実施し、測定結果を症例報告書に記入する。

「※有害事象のフォローアップ期間は治験薬の特性に応じて設定するが、最終観察日までには必須とする。なお、有害事象のフォローアップ期間の終了時において、治験実施計画書のスケジュールから必須とした場合又は治験責任医師等が臨床的に必要と考えられる場合を除き、臨床検査（特に侵襲的な検査）は必ずしも必須ではない。」

4) 臨床検査

「※安全性上必要とされる項目は治験薬の特性によって設定する。」

【例示】

下表に示す検査項目及び実施時期に従って臨床検査を実施する。

臨床検査項目		投与開始 前	投与開始 3日後	投与終了 後・中止時	最終観察*
動脈血ガス	PaO ₂	○	○	○	○
	PaCO ₂	○	○	○	○
	pH	○	○	○	○
血液検査	赤血球数	●	○	●	○
	ヘモグロビン	●	○	●	○
	ヘマトクリット	●	○	●	○
	白血球数	●	●	●	○
	白血球分画	●	○	●	○
	血小板数	●	○	●	○
	プロトロン時間	○	○	○	○
CRP		●	●	●	○
ESR		○	○	○	○
肝機能	GOT	●	○	●	○
	GPT	●	○	●	○
	γ-GTP	●	○	●	○
	ALP	●	○	●	○
	ビリルビン(総又は直接)	●	○	●	○
	LDH	●	○	●	○
腎機能	BUN	●	○	●	○
	s-クレアチニン	●	○	●	○
血清電解質	Na	●	○	●	○
	K	●	○	●	○
	Cl	●	○	●	○
尿検査	尿蛋白	●	○	●	○
	尿糖	●	○	●	○
	尿沈渣	○	○	○	○
免疫検査	寒冷凝集反応				
	マイコプラズマ抗体価	●	○	●	○
	クラミジア抗体価				
	レジオネラ抗体価				

●:必須 ○:必要に応じて実施

*:最終（服薬/投与）日から7日後

治験の特性に応じて必須とする

なお、血清抗体検査（マイコプラズマ、クラミジア及びレジオネラ抗体価）については、陽性値への上昇に時間を要するので必ずしも規定日に実施しなくてもよい。

「※試験によっては、病原診断のための特殊検査などについて明記する。」

なお、近年はマイコプラズマ、クラミジア及びレジオネラ等の微生物を対象とする試験においては免疫検査のみならず、培養やPCR等での特定を要求されることもある。」

5) 治験薬投与終了後・中止後の治療に関する調査事項

治験責任医師又は治験分担医師は、治験薬投与終了後・中止後から最終観察日まで被験者に行った治療状況を症例報告書に記入する。また、この期間における抗微生物薬の使用は最終評価に影響を及ぼすため、その必要性を充分考慮の上で使用する。この場合、その使用目的を明確にし症例報告書に記入する。

「※最終評価までに抗微生物薬を使用した場合は、最終評価が「治癒せず」となる。したがって、治験薬投与後に再発予防として抗微生物薬を使用することは慎重であるべきである。」

6) 来院しない被験者の追跡調査

被験者が来院せず治験の継続が困難になった場合は、治験責任医師又は治験分担医師は、電話、手紙等の通信手段により再来院するよう指導するとともに追跡調査を行い、調査日、服薬状況、来院しなくなった理由及び有害事象の有無についても症例報告書に記入する。なお、追跡調査が不能（転居等）の場合もその旨を記入する。

7) 服薬指導及び服薬状況の調査

「※経口薬の場合は服薬指導と服薬状況とし、注射薬の場合は投与状況を症例報告書に記入する旨を記載する。」

経口薬では例えば以下のように記載する。

治験責任医師又は治験分担医師は、被験者に対し来院毎に服薬日誌及び飲み残しの治験薬を持参するよう指導する。治験責任医師又は治験分担医師は服薬状況を確認し、症例報告書に記入する。

9.1.2 フローチャート

観察・検査項目は下表に従って実施し、症例報告書に記入する。

【例示】

観察・検査項目	投与開始前	投与開始3日後	投与終了後・中止時	最終観察	追跡調査
被験者背景	●				
(投与/服薬) 状況	← 状況を調査 →				
自覚症状・他覚所見	●	●	●	○	▲
胸部X線撮影	●	◎	●	○	▲
微生物学的検査	分離同定	●	○	●	○
	塗抹鏡検	○	○	○	○
臨床検査	●	○	●	○	▲

●:必須 ◎:肺炎において必須 ○:必要に応じて実施 ▲:有害事象の場合、必要に応じて実施

9.2 評価内容及び方法

9.2.1 有効性の評価

1) 3日後における有効性評価

(1) 臨床効果 (3日後)

投与開始前から投与開始後3日後までの自覚症状・他覚所見、臨床検査値、肺炎例では胸部X線陰影の推移をもとに、日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」¹⁾の臨床効果判定基準に準拠して次の分類で判定し、症例報告書に記入する。

1. 有効 2. 無効 3. 判定不能
- 2) 終了時における有効性評価 (end of treatment:

EOT)

(1) 臨床効果 (終了時)

投与開始前から投与終了後・中止時までの自覚症状・他覚所見、臨床検査値、肺炎例では胸部X線陰影の推移をもとに、日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」¹⁾の臨床効果判定基準に準拠して次の分類で判定し、症例報告書に記入する。

1. 有効 2. 無効 3. 判定不能

(2) 胸部X線陰影の判定 (肺炎)

肺炎の症例については、日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」¹⁾の胸部X線陰影点数の判定基準に準拠して0～10の11段階で判定し、肺炎スコアを症例報告書に記入する。

(3) 原因菌別微生物学的効果

原因菌と推定される菌株には○印を症例報告書に記載する。

さらに、原因菌については次の分類で判定し、症例報告書に記入する。原因菌の判定は微生物学的検査結果のみをみて画一的に行わず、臨床経過なども勘案して総合的に行われるべきで、定量培養の結果やグラム染色標本からの情報も含めて評価する。

なお、グラム染色像を評価する際には好中球の貪食をみる等が大切である。

1. 消失 2. 減少 3. 存続 4. 判定不能

また、投与終了後又は中止時に検出した菌種のうち、投与後出現菌と推定される菌株には×印を症例報告書に記載する。

<投与後出現菌>

投与後出現菌とは投与開始前には検出限界以下であったものが、投与開始後に初めて検出され、投与終了時(又は最終観察時)に菌量が定性表記で2+以上、又は定量培養で10⁴cfu/ml以上検出された菌とする。

ただし、通常は気道の非病原性細菌叢と考えられる *Neisseria* や *α-Streptococcus* 等は正当な理由がない限り、対象から除外する。また、上記規定に満たない菌量であっても、新たに検出された菌による菌交代症と診断された場合には投与後出現菌として取り扱う。

(4) 微生物学的効果 (終了時)

i) 原因菌

投与開始前、3日後、投与終了後又は中止時の推移をもとに、日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」¹⁾の微生物学的効果判定基準を参考に次の分類で判定し、症例報告書に記入する。なお、(3)と同様に総合的な判断が望まれる。

1. 消失 (推定消失) 2. 減少 3. 一部消失
4. 存続 5. 判定不能

ii) 投与後出現菌

投与終了後・中止時の投与後出現菌の有無を症例報告書に記入する。また、投与後出現菌を次の分類で判定し、

症例報告書に記入する。

1. 菌交代現象（投与後出現菌による感染症症状や徴候を伴わない場合）
2. 菌交代症（投与後出現菌による感染症症状や徴候を伴う場合）
- 3) 最終観察時における有効性評価（end of study: EOS）

最終評価を設定する場合には評価方法・判定基準等を記載する。

【例示】

(1) 最終評価

最終観察は治験薬投与終了・中止後に抗微生物薬の投与の必要性がなかった症例について行い、下記の基準で評価する。

なお、抗微生物薬の投与が行われた症例は最終評価を「治癒せず」と判定する。

<EOS と EOT の評価時期が異なる場合>

投与終了後・中止時から、通常、急性気道感染症群及び肺炎では7～10日後、慢性呼吸器疾患の二次感染では7～21日後の最終観察時における臨床効果の判定を主として最終評価を次の分類で判定し、症例報告書に記入する。

1. 治癒（又は有効） 2. 治癒せず（又は無効）
3. 判定不能

<EOS と EOT の評価時期が同一の場合>

投与終了後・中止時から、通常、急性気道感染症群及び肺炎では7～10日後、慢性呼吸器疾患の二次感染では7～21日後の最終観察時における臨床効果と微生物学的効果を勘案して最終評価を次の分類で判定し、症例報告書に記入する。

1. 治癒 2. 治癒せず 3. 判定不能

例えば、最終評価判定として次のような基準を設定する。

最終評価判定基準案

最終観察時の判定		臨床効果		
		有効	無効	判定不能
微生物学的効果	消失 (出現菌なし)	治癒	治癒せず	判定不能
	減少 一部消失 菌交代現象	治癒	治癒せず	判定不能
	存続 再燃 重複感染 菌交代症	治癒せず	治癒せず	判定不能
	判定不能	治癒	治癒せず	判定不能

9.2.2 安全性の評価

1) 臨床検査値の正異

臨床検査値の正異を判定し、症例報告書に記入する。

臨床検査値の異常値は、各実施医療機関の臨床検査値の基準範囲から逸脱したものとする。なお、中央での集中検査を実施する場合はその基準値に従う。また、各実施医療機関において基準値がない項目については、本治験実施前に治験責任医師が「臨床検査法提要」等を参考に基準範囲を設定するとともに、その基準値を治験依頼者に提出し、臨床検査値の正異を判定する。

2) 有害事象

(1) 有害事象に関する症例報告書への記載事項

① 自覚症状・他覚所見の発現又は悪化、基礎疾患・合併症の悪化、偶発症の発現等

治験責任医師又は治験分担医師は、治験薬投与開始日から最終観察日までに自覚症状・他覚所見の発現又は悪化、基礎疾患・合併症の悪化、偶発症の発現等の有害事象が認められた場合には、次項の判定項目に従い、有害事象の内容、発現日、対症療法、転帰、程度、重篤度、治験薬との因果関係及びその判定根拠等について症例報告書に記入する。

② 臨床検査値異常変動

治験責任医師又は治験分担医師は、各実施医療機関の臨床検査値の基準範囲及び「抗微生物薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」²⁾を参考に、治験薬投与開始前から投与終了後・中止時までの検査値が「正常→異常」、「異常→異常」（悪化）に推移した項目を特定し、その項目が臨床的に有意な変動であるかどうか判定する。「有意でない」と判定した場合は、その理由を症例報告書に記入する。「有意である」と判定した場合は、次項の判定項目に従い、臨床検査項目名、確認日、対症療法、転帰、程度、重篤度、治験薬との因果関係及びその判定根拠等について症例報告書に記入する。

(2) 有害事象に関する判定項目

① 有害事象の内容

発現した有害事象の内容について症例報告書に記入する。なお、有害事象が臨床検査値異常変動の場合は、検査項目名とその増加（上昇）、減少（下降）を症例報告書に記入する。

② 有害事象の発現日

有害事象の発現日又は確認日を症例報告書に記入する。

③ 有害事象に対する処置

i) 治験薬の投与状況

有害事象に対する投与状況について下記の分類で症例報告書に記入する。

1. 継続・終了 2. 減量・休薬 3. 中止

なお、中止については患者の判断であったか医師の判断であったかを症例報告書に記入する。

ii) 対症療法

有害事象に対する対症療法の有無及び対症療法が「あ

り」の場合にはその内容も症例報告書に記入する。

④ 有害事象の転帰

有害事象の転帰を下記の通りに分類するとともに、確認日を症例報告書に記入する。

i) 自覚症状・他覚所見の発現又は悪化, 基礎疾患・合併症の悪化, 偶発症の発現等

1. 正常化 (悪化前の状態に回復)
2. 改善
3. 不変
4. 悪化
5. 不明
- (6. 死亡/追跡不能)

ii) 臨床検査値異常変動

1. 正常化 (前値に回復)
2. 改善
3. 不変
4. 悪化
5. 不明
- (6. 死亡/追跡不能)

なお、転帰が不明の場合はその理由を症例報告書に記入する。

⑤ 有害事象の程度

有害事象の程度は「抗微生物薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」²⁾を参考に次の分類で判定し、症例報告書に記入する。

1. 軽度
2. 中等度
3. 重度

⑥ 有害事象の重篤度判定

発現した有害事象の中で、「重篤な有害事象の定義」に該当するか否かを次の分類で判定し、重篤である場合にはその分類も症例報告書に記入する。

1. 重篤である
2. 重篤でない

⑦ 治験薬との因果関係

治験薬との因果関係を以下の分類で判定し、その根拠をコメント欄に記入する。

1. 明らかに関連あり

時間的に明白な相関関係 (投与中止後の経過も含む) があり、かつ下記のいずれかに該当する等、関連が明らかな所見を有する場合

- ・偶然の再投与により同様の所見を認める場合
- ・薬剤過敏性試験 (リンパ球培養法, 皮膚テスト 他) 陽性の場合

2. 多分関連あり

時間的に明白な相関関係 (投与中止後の経過も含む) があり、かつ原疾患, 合併症, 併用薬, 併用処置など当該治験薬以外の要因がほぼ除外される場合

3. 関連あるかもしれない

時間的に明白な相関関係 (投与中止後の経過も含む) があり、原疾患, 合併症, 併用薬, 併用処置など他の要因も推定されるが、当該治験薬による可能性も除外できない場合

4. 関連なし

時間的に相関がない場合 (原疾患, 合併症, 併用薬, 併用処置など他の要因によると考えられる場合)

なお、因果関係が1, 2, 3のものについては、治験薬との関連性ありとして扱い、当該事象を治験薬に起因する副作用又は臨床検査値異常変動とする。

10. 被験者の安全性の確保

10.1 基本的事項

被験者の登録に際しては、適切な選択基準を設定した上で、スクリーニング時の検査等により、登録の可否を判定し、安全性を確保できない被験者が登録されないようにする。

治験期間中においては、入院例では毎日、また外来例では観察日では診察及び検査等により、また緊急時の連絡方法を確保し被験者からの連絡により常に被験者の健康状態を把握できるようにするとともに、治験薬に関連すると考えられる安全性情報の収集、伝達に努める。さらに、有害事象が発現した場合には治験薬の減量及び中止や被験者への適切な医療の提供を行うことで被験者の安全性を確保する。また、発現した有害事象の効果安全性評価委員会での検討、重篤な有害事象発現時の処置、治験中の開封手続きなどの方法を定め、治験実施医療機関などへの連絡等や治療の継続及び中止の判断が適切に行われ、被験者の安全性を確保できるような体制を確保する。

10.1.1 効果安全性評価委員会 (独立データモニタリング委員会)

「※調整委員会とは別組織で治験に携わらない医師により構成される。」

安全性や臨床効果に特に注意を要する治験や主たる評価項目が主観的である治験等で、治験を実施する医師とは独立した組織での評価が必要と考えられる治験を実施する場合には本組織を設定する。この場合には本組織の目的と役割について記載する。

例えば、「対象疾患である〇〇は極めて重篤な転帰をとるケースが稀ではないため、本治験薬が投与された1症例ごとに治験依頼者は症例報告書を回収し、問題があると考えられる場合は本委員会へ提示する。本委員会にて、安全性と臨床効果について検討し、治験進行の妥当性を評価し、治験依頼者へ具申する。」

10.2 重篤な有害事象

10.2.1 重篤な有害事象の定義

- (1) 死亡 (死亡に至るもの)
- (2) 死亡につながるおそれのある症例 (生命を脅かすもの)
- (3) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例 (治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの)
- (4) 障害 (永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの)
- (5) 障害につながるおそれのある症例 (医学的に重要な状態)
- (6) 上記の (1) ~ (5) に掲げる症例に準じて重篤である症例 (医学的に重要な状態)
- (7) 後世代における先天性の疾病又は異常 (先天異

常を来すもの)

(8) 治験責任医師又は治験分担医師が重篤と判断する症例

(9) 治験依頼者の判定により重篤とされる症例

10.2.2 発現時の処置

治験責任医師又は治験分担医師は以下の重篤な有害事象の発現に際しては適切な救急処置を施し、専門医師による診断を行う等、原因究明に努める。治験責任医師又は治験分担医師は、治験薬等との因果関係が否定できない(因果関係が「関連なし」以外が該当する)重篤な有害事象の発現に際しては、医療機関の長及び治験依頼者(モニター)に速やかに(発現を知り得てから24時間以内に)口頭、電話又はFAX等にて報告し、3日以内に「治験中の重篤な有害事象発生報告書(速報)」により緊急報告を提出し、10日以内に「治験中の重篤な有害事象に関する報告書(詳細報告)」により詳細報告書を提出する。更に、治験責任医師は治験の継続等について、治験審査委員会の意見に基づき医療機関の長の指示を受ける。また、治験責任医師又は治験分担医師は、治験薬等との因果関係がないと判断した(因果関係が「関連なし」のみ該当する)重篤な有害事象についても、上記と同様、医療機関の長及び治験依頼者に発現を知り得てから24時間以内に口頭報告し、3日以内に緊急報告を、10日以内に詳細報告書を提出する。

10.3 治験中の開封手続き

「※比較試験においては本項目も記載する。」

重篤な有害事象の発現等で被験者の安全性上から被験薬を特定する必要があると治験責任医師等が判断した場合は治験依頼者へその旨を連絡する。治験依頼者は当該症例の症例報告書の内容が固定されていることを確認後、治験薬割付責任者に緊急キーコードの開封を依頼する。

10.4 予測される副作用

10.4.1 予測される副作用(臨床検査値異常変動を含む)

これまでの臨床、非臨床試験成績及び類似薬の成績等から、本治験薬の投与により発現する可能性がある、あるいは留意すべき副作用及び臨床検査値異常変動を以下に示す。治験責任医師、治験分担医師及び治験協力者はこれら内容を勘案し、被験者の安全性を十分確保すること。

1) 非臨床試験の成績から注意すべき事項

「※基礎試験から懸念される注意事項を記載する。」

例えば、「○○試験より変異原性を有することが知られている。高用量を長期にわたり使用することは控えること。」

2) これまでに認められた副作用及び臨床検査値異常変動

「※本試験までに発現した事象を記載する。」

臨床第X相試験までに、副作用として○×がX%(○例/×例)、△■がY%(△例/■例)…発現している。また、臨床検査値異常変動は…である。従って、これらの有害事象発現に特に注意し被験者を観察すること。

3) 類似薬に関する重大な副作用(既知の副作用情報)

「※例えば以下のように記載する。」

- ・痙攣、意識障害等の中枢神経症状
- ・ショック、アナフィラキシー様症状
- ・皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)
- ・肝炎、黄疸
- ・気管支痙攣、間質性肺炎、肺好酸球浸潤症候群(PIE症候群)
- ・汎血球減少症、骨髄抑制、無顆粒球症、溶血性貧血
- ・急性腎不全等の重大な腎障害
- ・偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎
- ・血栓性静脈炎

4) その他の注意すべき事項

類似薬のその他の副作用については、治験薬概要書を参照すること。

10.4.2 発現時の処置

1) 自覚症状・他覚所見の発現又は悪化、基礎疾患・合併症の悪化、偶発症等の発現を認めた場合の対応
治験責任医師又は治験分担医師は適切な処置を施し、症状の軽快を認めるか、あるいは治験責任医師又は治験分担医師の判断により処置等の必要性がないと判断するまで万全の策を講じるとともに、「有害事象」記録欄に詳細を記入する。なお、被験者の転居・転院などで処置ができない場合でも、電話、手紙などの通信手段により随時あるいは適切に転帰の追跡調査を行い、症例報告書に記入する。

2) 臨床検査値異常変動を認めた場合の対応

治験責任医師又は治験分担医師が「臨床的に有意な臨床検査値異常変動」と判断した臨床検査項目を認めた場合は、当該項目の検査値が基準範囲に復するか、改善を認めるまで、あるいは治験責任医師又は治験分担医師が調査の必要性がないと判断するまで可能な限り当該項目の追跡検査を行い、症例報告書に記入する。

11. 中止基準と手順

11.1 中止基準

以下の基準に該当する場合、治験責任医師又は治験分担医師は被験者に対する治験薬の投与を中止する。

- (1) 本人又は近親者等から中止の申し入れがあった場合
- (2) 症状・所見の改善が認められず、投与継続が不適当と判断された場合
- (3) 有害事象のために投与継続が困難な場合
- (4) 基礎疾患・合併症の悪化のため投与継続が不適

当と判断された場合

- (5) 治験開始後に対象外疾患であることが判明した場合
- (6) 治験開始後に選択基準又は除外基準*に違反することが判明した場合
- (7) 併用禁止薬の投与の必要があると判断された場合
- (8) 被験者が来院しない場合
- (9) その他、治験責任医師又は治験分担医師が中止の必要性を認めた場合

*：投与開始時には除外基準に抵触せず、投与中に被験者の状態が変化し、該当する場合は治験薬の投与継続が不適当又は困難であるか否かを治験責任医師又は治験分担医師が判断する。なお、投与の継続が適当又は可能と判断した場合は、その理由を症例報告書に記載する。

11.2 中止手順

治験責任医師又は治験分担医師は、11.1の中止基準に該当する被験者が判明した場合又は下記の3項に該当する場合には、その旨を説明し、治験薬の投与を中止する。中止時には治験終了時の観察及び検査項目を実施し、評価を行う。中止後には、被験者に対して代替治療及び適切な処置等を実施する。なお、外来の被験者については電話等の通信手段を用いて治験薬の（服薬/投与）を中止させるとともに、被験者に対して早急に来院するよう指導し、代替治療及び適切な処置等を実施する。

- (1) 治験依頼者より治験全体の中止又は中断の連絡を受けた場合（14.2 参照）
- (2) 治験依頼者より個々の医療機関での治験の中止又は中断の連絡を受けた場合（14.3 参照）
- (3) 治験薬の安全性に疑義を生じた等の理由により、治験責任医師が治験を中止又は中断した場合

12. 統計解析

12.1 データの品質管理及び保証

12.1.1 データの品質管理

データの品質管理は治験依頼者が指定する「標準作業手順書」に従い、モニタリング部門、データマネジメント部門によって行われる。

治験依頼者は治験に関連する全てのデータの信頼性とその適正な処理を保証するために、データ取り扱いの各段階において品質管理を行う。なお、症例報告書の回収、データの点検・入力・変更・修正などの症例固定までの手順及び解析に至るまでのデータマネジメントについては治験依頼者が保有する標準作業手順書に従って実施する。

12.1.2 データの品質保証

データの品質保証は以下の内容に従い、品質保証部門によって行われる。

1)

2)

12.2 目標症例数

○×例

12.3 解析対象集団

「※解析対象集団をどのように取り扱うかは、予め決定しておくことが重要である。また、比較試験では対照薬に不利にならないことを考慮の上で詳細を設定する。」

症例単位の有効性、安全性（副作用及び臨床検査値異常変動）の採用の基準を以下に示す。各々の基準により解析対象となった症例を各々の評価項目の治験実施計画書に適合した症例（Per Protocol Set, 以下PPS）とする。なお、GCP不適合症例については全ての有効性評価対象から除外し、未投与症例については、全評価項目の対象から除外する。

12.3.1 有効性

投与開始後延べ3日以上（服薬/投与）され、治験責任医師又は治験分担医師により終了時臨床効果が判定された症例を採用とする。なお、以下の項目に合致する症例は不採用とする。

- ① 選択基準を逸脱、除外基準に該当する症例
- ② 日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」¹⁾の評価対象採用基準を満たさない症例
- ③ 用法・用量違反*
- ④ 併用薬剤・療法違反
- ⑤ 中止基準違反
- ⑥ 投与開始時又は中止・終了時の症状所見の観察が全て実施されていない症例

*：原則として、投与終了後・中止時までの予定総規定投与量の80～120%を服薬/投与された症例は採用とする。但し、2回連続で服薬/投与されなかった症例は服薬/投与されなかった時期と臨床所見を勘案して採否を決定する。。

「※1日1回投与等は別途治験ごとに設定を検討する。」

12.3.2 安全性（副作用）

1回以上服薬/投与された症例は採用とする。

12.3.3 安全性（臨床検査値異常変動）

投与開始前及び投与終了後・中止時に所定の検査項目が実施された症例を採用とする。但し、投与中及び投与終了後・中止時の検査が実施された症例は下記の基準に従って個々の検査項目ごとに採用する。また、臨床検査値異常変動の項目が認められた症例は、条件に合致していなくとも採用とする。

個々の検査項目ごとの採用基準

検査時期	投与開始前	投与中	投与終了後	採否
検査の有無 正常/異常	未検査	正常	正常	採用
			異常	採用
	未検査	異常	正常	不採用
			異常	不採用*

*:ただし、更に2倍以上の異常化した場合は採用する。

12.4 統計解析計画

1) 解析の目的

「※本試験では検索/検証すべき評価項目について記載する。」

2) 主要評価項目

(1) 有効性

例えば、「EOTにおける臨床効果（有効率）」

(2) 安全性

例えば、「副作用と臨床検査値異常変動の種類（発現率/発現件数）及びその程度」

3) 副次的評価項目

「※治験の特性に応じて設定する。」

(1) 有効性

例えば、「3日後臨床効果（有効率），EOTにおける微生物学的効果（消失率），原因菌別微生物学的効果（消失率）」

(2) 安全性

例えば、「副作用用語集で基本語に○×に集約される（有害事象/副作用）の有無（発現率）」

4) 主要背景因子

性別，年齢，体重，（身長），感染症診断名及びその重症度，基礎疾患・合併症の有無及びその重症度（又は感染症へ影響する基礎疾患・合併症の有無），患者重篤度

5) 解析手法

「※予め解析方法について明確にしておくことが重要である。特に，検証試験・比較試験では試験の主目的である評価項目の解析に関する検定方法・信頼区間等を明記する。」

(1) 主要評価項目の解析

臨床効果については，有効性の解析対象例において「有効」と評価された症例の割合を有効率とし算出する。

微生物学的効果については，有効性の解析対象例から微生物学的効果が「判定不能」と評価された症例を除いた症例において「消失」と評価された症例の割合を消失率とし算出する。

安全性においては，有害事象のうち，因果関係を否定できないものを本剤による副作用及び臨床検査値異常変動とする。副作用発現率は安全性（副作用）解析対象症例における副作用発現例数の割合とし，臨床検査値異常変動発現率は安全性（臨床検査値異常変動）解析対象症例における臨床検査値異常変動発現例数の割合とし，

各々の発現率については発現した事象の件数を問わない。

個々の症例ごとの副作用発現率は安全性（副作用）解析対象症例における発現件数の割合とし，個々の検査項目ごとの臨床検査値異常変動発現率は12.3.3の採用基準に合致した症例における臨床検査値異常変動発現例数の割合とする。

(2) 副次的評価項目の解析

人口統計学的及び他の基準値の特性について要約又は層別解析する項目は，性別，年齢，体重，（身長），感染症診断名の疾患群，感染症重症度，基礎疾患・合併症の有無とその重症度（又は感染症へ影響する基礎疾患・合併症の有無），患者重篤度，体温，咳嗽，喀痰量，喀痰性状，白血球数及びCRPとする。また，肺炎例においては胸部X線陰影点数とする。

原因菌で分類する場合には，菌の種名（属名までの同定の場合は属名）で分類する。個々の原因菌の微生物学的効果については，有効性の解析対象例のうち，各々の原因菌分類の検出菌株から「判定不能」と評価された菌株を除いた検出菌株において「消失」と評価された株数の割合を消失率とし算出する。

3日後臨床効果については有効性の解析対象例において「有効」と評価された症例の割合を有効率とし算出する。

評価日ごとの症例所見の推移については，有効性の解析対象例において検討を行う。

最終評価判定の治癒率については有効性の解析対象例において「治癒」と評価された症例の割合を治癒率とし算出する。

6) その他

本剤の有効性及び安全性についての特性を見出すために，必要に応じて探索的な解析を行う。

「※後付け解析は主たる解析ではないことを留意する。」

7) 中間解析

中間解析を実施する場合にはその目的と方法を記載する。中間解析を実施する時期は治験の目的に従って設定する。

13. 治験実施計画書の遵守及び逸脱及び変更並びに改訂

13.1 治験実施計画書の遵守

本治験は，治験責任医師と治験依頼者の合意のもとに本治験実施計画書を遵守し実施する。

13.2 治験実施計画書の逸脱又は変更

治験責任医師は，治験の実施に重大な影響を与え，又は被験者の危険を増大させるような変更については，治験実施計画書の改定案を実施医療機関の治験審査委員会に提出し，必要な場合には新たな被験者の組み入れの前に審議・承認されなければならない。

治験責任医師は、治験依頼者の事前の合意及び治験審査委員会の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく治験実施計画書を変更できない。但し、被験者の緊急の危険を回避するための変更又は治験の事務的事項のみに関する変更である場合にはこの限りではない。

被験者の緊急の危険を回避するために治験実施計画書を変更した場合は、速やかに報告書を実施医療機関の長、治験審査委員会及び治験依頼者に提出する。

13.3 治験実施計画書の改訂

治験実施計画書の改訂は治験責任医師と治験依頼者の協議により決定する。また、必要に応じ治験調整委員会が協議の調整を行う。計画の変更が決定された場合は、治験依頼者はその内容及び理由を治験責任医師及び実施医療機関の長に文書で通知する。

14. 治験の終了及び中止又は中断

14.1 治験の終了

以下の場合を治験の終了とする。

1) 治験薬の投与終了 (EOT)

「※最終観察を設定した場合は、治験薬の投与終了と治験の終了は異なることに留意する。」

(1) 治験薬の(服薬/投与)を完了した場合〔(服薬/投与)期間として7日間(又は延べ8日間)服薬/投与〕されるか、もしくは規定総投与量が(服薬/投与)され、かつ終了時臨床効果判定を行った場合(例示として、7日間投与の場合を記載した。)

(2) 治療目的が達成されたと判断された場合

2) 治験の終了

最終観察を行い所定の検査・評価を終了した場合(EOS)

治験責任医師は、治験終了後速やかに当該医療機関の長に治験終了報告書(GCPの遵守状況を含む)を提出し、また、当該医療機関の長は、その概要を治験審査委員会及び治験依頼者に通知する。

14.2 治験全体の中止又は中断

治験依頼者は重篤な副作用の発現等により治験の継続が不可能となった場合は、治験全体を中断・中止する。この場合、治験依頼者は実施医療機関の長にその旨及びその理由を文書により速やかに通知する。実施医療機関の長は治験責任医師及び治験審査委員会に文書により通知する。

14.3 治験医療機関での中止又は中断

治験依頼者は以下の項目に該当する事項が生じた場合、実施医療機関における治験を中断・中止する。この場合、治験依頼者は実施医療機関の長にその旨及びその理由を文書により速やかに通知する。

実施医療機関の長は治験責任医師及び治験審査委員会に文書により通知する。この通知を受け、治験責任医師は当該医療機関の所定の手続きを行う。

1) 重篤な副作用の発現により、治験の継続が不可

能となった場合。

2) 医療機関がGCPに関する省令第24条、治験実施計画書又は治験の契約を違反することにより、適正な治験の実施に支障をきたしたと認める場合には当該医療機関との治験の契約を解除し、当該医療機関における治験を中止する(但し、被験者の緊急の危険を回避するため、その他医療上やむを得ない場合を除く)。

15. 症例報告書

15.1 症例報告書の作成及び報告

治験責任医師又は治験分担医師は、同意を所得した個々の症例について、最終観察後あるいは中止次第、速やかに症例報告書を作成する。また、治験分担医師が症例報告書を作成した場合には、治験分担医師が署名又は記名・捺印し、治験責任医師が内容を確認の上、署名又は記名・捺印する。なお、署名又は捺印は症例報告書作成前に治験依頼者に提出する「署名・印影一覧表」に示したものを使用する。

15.2 症例報告書の変更又は修正

症例報告書の記載内容の変更又は修正は、以下の手順に従って行う。

(1) 治験責任医師又は治験分担医師は、別途作成した「症例報告書の記載方法及び変更又は修正の手引書」に従って症例報告書の作成、症例報告書の内容の変更・修正を行う。

(2) 記載を変更し、又は修正するときは、前記述内容が判読できるように訂正箇所を二本線等で消すとともに訂正年月日を記入し、訂正印として治験責任医師又は治験分担医師名欄と同じ印鑑で捺印又は署名する。訂正が大幅又は重要(患者同意取得日、因果関係、評価判定、服薬状況)な場合には、訂正理由と訂正年月日を記入し、捺印又は署名する。

(3) 治験協力者が記載を変更又は修正するときには、上記と同様に訂正箇所を二本線等で消すとともに訂正年月日を記入し、治験責任医師あるいは治験分担医師が訂正印を捺印又は署名する。

(4) 変更もしくは修正の必要が生じた場合、治験責任医師は症例報告書の変更・修正記録を作成し、治験依頼者に提出する。

(5) 治験責任医師が内容確認後(症例報告書作成年月日の日付以降)の訂正又は追記が行われた場合は、その都度、治験責任医師が該当箇所を確認の上、署名又は記名・捺印し、確認年月日を記入する。

(6) 治験責任医師は、症例報告書及び変更・修正記録等を含めた全ての記録の写しを保管する。

15.3 症例報告書作成上の注意

医学的な判定あるいは評価に係わる部分以外の項目(被験者背景、観察・検査成績の転記等)については治験協力者が記載してもよい。

- (1) 症例報告書は、「JCS-OX 臨床試験・症例報告書」を使用する。
- (2) 治験責任医師又は治験分担医師は、別途作成した「症例報告書の記載方法及び変更又は修正の手引書」に従って症例報告書の作成、症例報告書の内容の変更・修正を行う。
- (3) ペン又はボールペンなど消えない方法で記入する。
- (4) 同意を取得した症例については、全て症例報告書を作成する。但し、未投与症例については被験者背景及び実施された観察・検査成績のみとする。
- (5) 観察・検査不備及び調査不備の項目については、記入欄に斜線を引くなどして未記入と区別する。
- (6) 症例報告書中のデータのうち原資料に基づくものは、原資料と矛盾しないことを確認する。原資料と何らかの矛盾がある場合には、治験責任医師はその理由を説明する記録を作成し、治験依頼者に提出する。
- (7) 治験責任医師又は治験分担医師は記載内容及び訂正印を確認の上、「治験責任医師又は治験分担医師名」欄に署名又は記名・捺印し、作成・確認年月日を記入する。

16. 原資料等の直接閲覧

16.1 原資料の特定

「※治験の特性に応じて事前に設定する。」

以下の本治験に係わる項目は実施医療機関の診療録等に直接記録しない場合があるため、症例報告書に直接記入された情報又は直接貼付された成績報告書を原資料として取り扱う。

【例示】

- ・選択基準及び除外基準の確認
- ・感染症重症度、基礎疾患・合併症の程度と重症度、治験薬投与前抗微生物薬の中止理由
- ・(投与/服薬) 状況、胸部 X 線スケッチ・陰影点数
- ・併用薬・併用治療の治療対象
- ・原因菌・投与後出現菌の判定、菌ごとの微生物学的効果
- ・塗抹鏡検所見に関するコメント
- ・集中検査による微生物学的検査結果
- ・臨床検査値の正異の判定、有意な変動の有無
- ・有害事象の程度、重篤度、転帰判定日、転帰不明理由、因果関係、因果関係判定根拠
- ・薬物濃度測定結果
- ・治験薬投与の中止理由
- ・治験薬投与終了・中止後の抗微生物薬使用目的、効果
- ・追跡調査の手段、調査日、来院しなくなった理由
- ・臨床効果判定、臨床効果判定根拠

- ・微生物学的効果
- ・最終評価

16.2 直接閲覧の方法

治験依頼者が指名するモニターは各医療機関の診療記録等と症例報告書の記載内容に矛盾がないことを確認する目的で原資料の直接閲覧を実施する。モニターは直接閲覧に際しては各医療機関の指定する方法に従い直接閲覧実施を申し込み、各医療機関から指定された期日・閲覧方法で実施する。各医療機関の治験責任医師等はモニターが行った直接閲覧の内容を確認し、変更又は修正が必要と判断された場合は症例報告書の変更又は修正の手続きに従って実施する。

17. 治験の品質管理及び保証

17.1 品質管理

治験の品質管理及び保証は、GCP の遵守、症例報告書の作成方法、症例報告書データの管理・取り扱い、モニタリング、原資料等の直接閲覧及び評価・判定の標準化及び妥当性の検討により行う。

17.1.1 GCP 基準遵守

本治験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、薬事法第 14 条第 3 項、第 80 条の 2 及び GCP を遵守し、治験実施計画書に従って実施する。

治験責任医師は、本治験実施計画書及び症例報告書の内容並びにその遵守について治験依頼者との間で合意した上で、本治験を実施する。

17.1.2 症例報告書データの管理・取り扱い

治験依頼者は治験に関連する全てのデータの信頼性とその適正な処理を保証するために、データ取り扱いの各段階において品質管理を行う。なお、症例報告書の回収、データの点検・入力・変更・修正などの症例固定までの手順及び解析に至るまでのデータマネジメントについては治験依頼者が指定する標準作業手順書に従って実施する。

17.1.3 モニタリング

治験依頼者が指名するモニターは治験開始にあたり、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者及び治験薬管理者全員に治験実施に必要な情報を提供するとともに、治験の実施手順（治験実施計画書）及び治験薬の管理方法について詳細に説明し、協議する。

モニターは、治験期間を通じ、定期的又は必要に応じて実施医療機関を訪問し、以下の業務を行う。

- (1) 治験実施体制（医療機関、治験責任医師、検査室設備など）の確認
- (2) 治験薬に関する確認
- (3) 医療機関の長の指示、決定及び治験実施計画書の遵守の確認
- (4) 被験者の同意取得の確認
- (5) 医療機関の長や治験責任医師等への情報の提供と確認

- (6) 被験者の適格性の確認
- (7) 治験進捗状況の確認
- (8) 原資料等が、正確かつ完全に作成、保存されていることの確認
- (9) 全ての報告、通知が適切に行われていることの確認
- (10) 症例報告書の内容と原資料等の治験関連記録を直接閲覧により照合、記載ミス、記載漏れ又は判読不能事項を治験責任医師に連絡し、適切な修正、追記又は削除等の措置の確認
- (11) 全ての有害事象の適切な報告の確認
- (12) 医療機関における資料保管の確認
- (13) 治験実施計画書やGCPからの逸脱事項を治験責任医師等への伝達と再発防止の措置

17.1.4 原資料等の直接閲覧

治験責任医師及び実施医療機関は、治験が適切に実施されていること及びデータの信頼性が十分に保たれていることを確認する目的で実施されるモニター、監査担当者又は治験審査委員会及び規制当局による実施医療機関への調査に際し、原資料等の全ての治験関連記録を直接閲覧に供する。

17.1.5 評価・判定の標準化及び妥当性

- 1) 効果判定は、日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」¹⁾の臨床効果判定基準に準拠して行う。
- 2) 微生物学的検討は集中検査機関及び実施医療機関にて実施する。集中検査機関では当該検査機関で定められた標準手順書に従い、また実施医療機関では各実施医療機関で定められた方法に従い実施する。
- 3) 臨床検査値異常変動は日本化学療法学会の「抗微生物薬により治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」²⁾を参考に判定する。記載のないものについては、治験責任医師又は治験分担医師が医学的見地より判定する。
- 4) 治験責任医師又は治験分担医師の評価・判定（疾患の分類及びその重症度、臨床効果、微生物学的効果、胸部X線陰影及び安全性等）の妥当性は、治験調整委員会にて症例ごとに検討を行い、確認する。治験調整委員会にて指摘された問題点については、治験調整委員会と各治験責任医師又は治験分担医師にて協議し、その内容を踏まえ治験責任医師が最終決定する。

17.2 品質保証

治験依頼者〇〇監査部による品質保証の業務を以下に示す。

18. 治験の倫理的実施

18.1 治験審査委員会（IRB）

18.1.1 審査

本治験の実施に当たり、実施医療機関の長が指定する治験審査委員会において本治験実施の妥当性を検討する。なお、治験審査委員会において治験実施計画書などの変更を指示された場合には、当該医療機関の治験責任医師又は治験分担医師、治験調整委員会及び治験依頼者が協議の上、その対応を決定する。

なお、治験依頼者は治験審査委員会の求めに応じ、以下の最新の文書を実施医療機関の長に提出する。

- 1) 治験実施計画書（治験責任医師との合意が得られたもの）
- 2) 症例報告書
- 3) 同意文書及び説明文書（治験責任医師が作成したもの）
- 4) 治験薬概要書
- 5) 予定される治験費用に関する資料
- 6) 被験者への支払い（支払いがある場合）及び健康被害に対する補償に関する資料
- 7) 治験責任医師及び治験分担医師の履歴書
- 8) 治験の現況に関する資料（1年を超える治験の継続を行う場合は少なくとも年1回又は治験審査委員会の求めに応じて）
- 9) 被験者の安全等に関わる資料（重篤な有害事象の報告、新たな重要な情報）
- 10) その他治験審査委員会が必要と認める資料

18.1.2 治験審査会の継続審査

治験審査委員会が必要に応じて本治験の継続審査を行う。特に、1年を超える治験の継続を行う場合は少なくとも年に1回は治験の現況に関する資料を提出させ、治験の安全な遂行状況を確認する。

18.2 被験者の人権保護に関する事項

18.2.1 治験の倫理的実施

本治験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、薬事法第14条第3項、第80条の2及びGCPを遵守し、治験実施計画書に従って実施する。

18.2.3 被験者の秘密保護

症例報告書などにおける対象被験者の記載は、被験者イニシャル及び被験者識別コードで特定するなど人権保護について十分配慮する。また、モニター、監査担当者、治験審査委員会及び規制当局が原資料を閲覧する際には被験者の秘密を保全する。

19. 記録等の保管

19.1 治験依頼者

治験依頼者が定めるGCP記録保管責任者は、治験依頼者の保管がGCPに規定されている本治験の必須文書・記録（治験の依頼に関する文書・記録、IRB議事録、審議結果報告書、契約書、治験実施計画書、症例報告書、治験総括報告書、データベース及び解析に関する記録及び結果等）を薬事法施行規則第26条の2の3で規定する期間適切に保管する。

なお、当該治験に関わる医薬品の製造承認又は開発中止時には、治験依頼者はその旨を実施医療機関に文書で通知するものとする。

19.2 治験責任医師

実施医療機関の長より記録保管責任者として指名を受けた治験責任医師は各実施医療機関の規程に基づき、定められた記録類を次頁 19.3 の規程に従い保存する。

19.3 実施医療機関

実施医療機関の長により指名された記録保管責任者は、実施医療機関での保管が GCP に規定されている必須文書・記録（原資料、契約書、同意文書及び説明文書等、治験薬の管理に関する記録等）を、実施医療機関が定めた所定の場所に少なくとも当該治験に関わる医薬品の製造承認を受ける日又は治験の中止もしくは終了の後 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間保管する。なお、保存期間終了後に廃棄する場合には、治験依頼者の事前の了承を得るものとする。移転その他の理由により保管場所を移動させる場合には、当該医療機関の長又は記録保管責任者の責任のもとに移動に伴う記録を残すなど保存期間中に紛失又は廃棄されることがないように、また、求めに応じて提示できるよう保存する。

また、治験依頼者は保存期間が終了した場合にはその旨を医療機関に通知する。

20. 金銭の支払及び保険

20.1 金銭の支払

「※多施設共同試験においては、各医療機関ごとに被験者への金銭の支払について規定が異なる（金銭ではなく、物品の提供等）可能性があるため、「20.1 金銭の支払」の項は別途記載も可能である。」

外来被験者においては 1 来院ごとに ¥○○- を被験者に（治験協力費/交通費）として支払う。入院例では治験期間中の入院時と退院時に各々 ¥○○- を被験者に支払う。被験者への金銭の支払いについては各医療機関の指示する方法に従う。

20.2 健康被害補償及び保険

治験依頼者は、被験者の健康被害補償のために以下の保険に加入する等の措置を講じている。

・保険の種類及び保険会社

① 保険の種類：（臨床試験を含む一般賠償責任保険等の名称）

② 保険会社：

本治験の実施により、被験者に何らかの健康被害が発生した場合には、医療機関が治療その他の必要な措置をとる。かかる健康被害に対する補償の必要性が生じたときは、治験依頼者がこれを負担する。なお、本治験の実施との因果関係の証明等については被験者に負担を課さない。また、被験者等に対する医療機関の賠償責任が生じた場合には、治験依頼者は医療機関が支払った賠償金及び解決に要した費用の全額を負担する。但し、以下の

場合は除く。

1) 治験責任医師又は治験分担医師による GCP 又は本治験実施計画書からの重大な逸脱（被験者の緊急回避のため等、医療上やむを得ない場合を除く）があった場合

2) 治験責任医師又は治験分担医師の故意もしくは重過失又は医療過誤の場合

3) 被験者の故意又は重過失の場合

なお、健康被害の補償及び賠償の必要が生じた場合には、医療機関は速やかに治験依頼者に通知する。

21. 公表に関する取決め

本治験に係わる者が、本治験で得られた結果もしくは情報を学会、雑誌等外部に公表する場合には、治験依頼者と事前にその内容を協議し、承諾を得るものとする。公表に際しては被験者の秘密を保全する。

22. 参考資料

1) 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。Chemotherapy 45：762-778, 1997

2) 日本化学療法学会 副作用判定基準検討委員会報告：抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準。Chemotherapy 39：687-689, 1991

3) 厚生省薬務局安全課：医薬品の副作用の重篤度分類基準について。薬安第 80 号，平成 4 年 6 月 29 日

4) 厚生省医薬安全局審査管理課：「抗菌薬臨床評価のガイドライン」について。医薬審第 743 号，平成 10 年 8 月 25 日

5) 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：抗微生物薬の臨床評価に関する一般指針。Chemotherapy 44：680-706, 1996

6) 日本化学療法学会 抗菌薬感受性測定法検討委員会報告：呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント。Chemotherapy 42：906-914, 1994

「※類薬の添付文書等の引用はここに記載する。なお、情報が最新であることを確認する。」

23. 設定根拠

「※各項目ごとに、設定の基となったガイドライン等の参考資料を引用して、科学的な設定根拠を記載する。」

1) 治験デザイン

「抗微生物薬臨床評価のガイドライン」⁴⁾に基づき、治験の目的及び治験薬の特性を明確にするために選択されたデザインの根拠を記載する。

2) 選択基準

「抗微生物薬臨床評価のガイドライン」⁴⁾及び日本化学

療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」¹⁾等を引用して、設定根拠を記載する。

3) 除外基準

「抗微生物薬臨床評価のガイドライン」⁴⁾及び日本化学療法学会「抗微生物薬の臨床評価に関する一般指針」⁵⁾及び「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」¹⁾等を引用して、設定根拠を記載する。

4) 用法・用量

日本化学療法学会「呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント」⁶⁾を参考に、治験薬ごとに基礎試験成績及び前相までの臨床試験成績を勘案して、設定根拠を記載する。

5) 投与期間

日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」¹⁾に基づいて、設定根拠を記載する。

6) 終了・中止基準

治験の特性に応じて、設定根拠を記載する。

7) 前治療・食事

治験の特性に応じて、設定根拠を記載する。

8) 併用禁止薬剤・療法

治験の特性に応じて、設定根拠を記載する。

9) 併用注意薬剤・療法

治験の特性に応じて、設定根拠を記載する。

10) 観察・検査項目

日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」¹⁾を参考に、設定根拠を記載する。

11) 観察・検査の実施時期

日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」¹⁾を参考に設定根拠を記載する。

12) 治験薬投与終了後・中止後の治療

本剤投与終了後・中止後に実施された治療から本剤の有効性に関する情報を収集する目的等の設定根拠を記載する。

13) 来院しない被験者の追跡

来院しない被験者の安全性確認の設定根拠を記載する。

14) 被験者背景に関する判定項目

選択・除外基準に関わる感染症及び基礎疾患・合併症の重症度判定について「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」¹⁾等を引用して、設定根拠を記載する。

15) 主要評価項目

治験の目的を達成するために必要と考えられた項目の設定根拠を記載する。

16) 副次的評価項目

本剤の特徴を探索/検証に必要と考えられる治験目的に合致した設定根拠を記載する。

17) 治験の安全性を確保するための事項

被験者の安全性を確保することを目的に、本剤のこれまでに得られている非臨床試験及び臨床試験の安全性に関する成績から設定根拠を記載する。

18) 症例数

治験目的を達成するために必要な症例数の設定根拠を統計学的/臨床的に記載する。また、予測値（期待有効率等）の設定根拠も記載する。

VI. 症例報告書（ケースカード）の骨子

713 頁以降に示す。

日本化学療法学会
症例報告書モデル案

JSC-0X（治験薬名）の肺炎・慢性呼吸器疾患の二次感染を
対象とした（探索的/検証的・第X相）臨床試験

患者識別コード		薬剤番号	
医療機関名	治験のデザインにより、患者識別コード・薬剤番号は設定		
科名			
治験分担医師名 (署名または記名捺印)			
症例報告書記入日	年 月 日		
治験責任医師名 (署名または記名捺印)			
症例報告書確認日	年 月 日		

症例報告書記入上の注意

- 記入の際には、黒または青のインクもしくはボールペンを使用する。
- 訂正箇所は、二本線（＝）で消し、訂正年月日を記入し、訂正前の内容が分かるように訂正印を押す（修正液等は使用しない）。訂正が重大な場合は、訂正理由も記入する。重大な訂正とは、その訂正により安全性または有効性の評価に影響を及ぼすものをいう。
- 治験分担医師は記入が完全であることを確認した後、表紙の治験分担医師名の欄に署名または記名捺印し、症例報告書を記入した日付を記入する。
- 治験責任医師は記入が完全であることを確認した後、表紙の治験責任医師名の欄に署名または記名捺印し、症例報告書を確認した日付を記入する。
- 選択肢から該当するものを選ぶ場合は、□の中に☑または☒を記入する。
- ☐ の中には右詰めで記入し、空白部分は何も記入しない。

生年月日以外の日付は西暦で記入する。

治験実施計画書番号： JSC-0X RTI
版 数： 第〇版
作成年月日： X年X月X日

治験実施計画概要

1. 治験の目的

(軽／中等／重)症の肺炎・慢性呼吸器疾患の二次感染を対象とした JSC-0X(Xmg)の○日間以内(経口／静脈内)投与における(臨床効果／微生物学的効果)について、多施設共同試験にて検討し、○×を(探索／検証)する。また、副作用及び臨床検査値異常変動についても検討する。

2. 対象疾患

微生物感染による(又は推定される)(軽／中等／重)症の下記呼吸器感染症を対象とする。

- 1) 肺炎、肺化膿症、急性化膿性胸膜炎
- 2) 慢性呼吸器疾患の二次感染

3. 投与量及び投与方法

治験責任医師又は治験分担医師は、同意取得後、下表の投与量・投与回数にて(経口／静脈内)投与する。

1回投与量	1日投与回数
○×mg	X回
△□mg	Y回

内服薬を参考に表記、他の投与経路の場合は表記を変更

4. 前治療及び併用治療

以下に示す薬剤・療法等の併用は禁止する。但し、被験者の利益性から以下に示す薬剤・療法等の使用が必要と認められた場合には、治験薬の投与を中止する。また、併用禁止薬剤・療法等の使用が判明した場合は同様に治験薬の投与を中止する。

- 1) 内服又は注射で使用する他の抗微生物薬
- 2) ヒト免疫グロブリン製剤
- 3) コロニー刺激因子製剤(G-CSF等)
- 4) 副腎皮質ステロイド(プレドニゾン換算 10mg/日以上)の全身、吸入又は点鼻投与)
- 5) 他の開発中の薬剤
- 6) 気管支洗浄療法
- 7) その他の治験薬の特性から禁止すべき薬剤等(例示:カルバペネム薬でのバルプロ酸製剤)

5. 治験スケジュール【例示】

観察・検査項目は下表に従って実施する。●：必須 ◎：肺炎において必須 ○：治験の特性に応じて実施

観察・検査項目		投与開始前	投与開始 3日後	投与終了後 ・中止時	最終観察*
被験者背景		●			
(投与／服薬)状況			状況を調査		
自覚症状・他覚所見		●	●	●	●
胸部X線撮影		●	◎	●	◎
微生物学的検査	分離同定	●	●	●	●
	塗抹鏡検	○	○	○	○
臨床検査		●	●	●	○
炎症所見	WBC・CRP	●	●	●	●
	ESR	○	○	○	○
血清反応検査	マイコプラズマ抗体価				
	クラミジア抗体価				
	レジオネラ抗体価				
	寒冷凝集反応	○	○	○	○

*：最終服薬日から肺炎では7～14日後、慢性呼吸器疾患の二次感染では7～21日後

受付日	受付番号	判定	登録番号
平成 年 月 日		適／不	

*症例登録センター記入（この上の欄は記入しないでください。）

登録連絡票

＜ 治験課題名 ＞

選択基準を満たす症例がある場合、本票の項目をすべて記入し、適格性を確認の上、FAXにてご連絡ください。

〇〇登録センター

FAX：〇〇－〇〇〇〇－〇〇〇〇（TEL:〇〇－〇〇〇〇－〇〇〇〇）

受付時間：月～金 午前〇時〇分～午後〇時（受付時間以後のFAXにつきましては、翌受付日の取扱いとなります。）
（土曜、日曜、祝祭日、4/29～5/5、8/13～8/16、12/29～1/5を除く。）

記入日 年 月 日

施設名 科名 TEL No. — — （内線 —）

治験責任(分担)医師名 FAX No. — —

生年月日 T・S 年 月 日（ 歳）（ ～ 歳） 被験者識別コード

治験薬投与開始予定日 年 月 日

選択基準	
治験参加の文書同意	同意日： 年 月 日（ ☐ 本人、 ☐ その他 ）
必須項目	胸部X線あるいは胸部CT検査等で、急性に新たに浸潤影を認める患者 ☐ はい ☐ いいえ
	急性炎症所見を認める患者 ☐ 好中球増多 ☐ 桿状核球（10％以上の核左方移動） ☐ CRP 増加（1.0mg/dL 以上） ☐ 赤沈値亢進 ☐ その他（ ）
その他	発熱 ☐ あり（ ____℃） ☐ なし
	呼吸器症状（咳嗽、喀痰（膿性痰）、胸痛、呼吸困難など） ☐ あり ☐ なし
	湿性ラ音 ☐ あり ☐ なし
	喀痰などから起炎微生物と推定される微生物が確認された、または確認される可能性の高い良質の検体が得られる ☐ あり ☐ なし

除外基準			血液・生化学的検査		検査日
患者重篤度が重度の患者	☐ はい	☐ いいえ			年 月 日
重篤な肝・腎機能障害患者	☐ はい	☐ いいえ			年 月 日
他の抗微生物薬の投与により症状が改善しつつある患者	☐ はい	☐ いいえ			年 月 日
妊婦または妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者	☐ はい	☐ いいえ	GOT	____ IU/L プロトコル毎の基準値	年 月 日
過去1ヶ月以内に治験に組み入れられた患者	☐ はい	☐ いいえ	GPT	____ IU/L	年 月 日
JSC-0X に耐性の病原体単独による感染症で、感受性の面から治験薬の効果が期待したい患者	☐ はい	☐ いいえ	γ-GTP	____ IU/L	年 月 日
JSC-0X の投与経験がある患者	☐ はい	☐ いいえ	ALP	____ IU/L	年 月 日
その他、治験薬ごとに定めた事項	☐ はい	☐ いいえ	T-Bil	____ mg/dL	年 月 日
	☐ はい	☐ いいえ	LDH	____ IU/L	年 月 日
			BUN	____ mg/dL	年 月 日
			s-Cre	____ mg/dL	年 月 日
					年 月 日
					年 月 日
					年 月 日

登録確認票

印
のり

登録確認を行う試験デザインを採用した場合は登録確認票貼付頁を設定する。なお、登録確認票には選択基準、除外基準等の項目を設ける。

登録確認票を貼って下さい

参考: 感染症重症度の判定について

薬剤の特徴から対象の重症度を選択

重症度	慢性呼吸器疾患の二次感染 (下記項目全て満足)			肺炎 (下記4項目中3項目以上満足)			
	体温 (℃)	白血球数 (/mm ³)	CRP (mg/dl)	体温 (℃)	胸部X線点数 (点)	白血球数 (/mm ³)	CRP (mg/dl)
軽症	<37.5	<10,000	<5	<37.5	<4	<10,000	<10
中等症	軽症と重症のいずれにも該当しない症例						
重症	≥39	≥15,000	≥10	≥38.6	≥6	≥20,000	≥20

(呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法により)

参考: 基礎疾患・合併症の重症度の判定について

重症度	慢性呼吸器疾患の二次感染	肺炎
軽症	軽度(Hugh-Johns I 程度)の慢性肺疾患(慢性気管支炎,慢性肺気腫,気管支拡張症など)や心疾患を有するがその他の合併症がないかあるいは感染症の経過に影響をおよぼさない合併症を有する場合〔例えば,軽度の高血圧,高脂血圧,肝機能障害〕	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 〔例えば,高血圧,高脂血圧,軽度の肝機能障害など〕
中等症	中等度の慢性肺疾患(Hugh-Johns II ~ III 程度)や軽度(潜在性)の心不全または感染症の経過に特に重大と考えられない合併症を有する場合 〔例えば,コントロールされた糖尿病や慢性腎炎〕	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 〔例えば,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〕
重症	呼吸不全を伴う慢性肺疾患(Hugh-Johns IV ~ V 程度)やうっ血性心不全を有する場合,あるいは感染症の経過に重大な影響をおよぼす合併症を有する場合 〔例えば,コントロール不良の糖尿病(ケトアシドーシス),膠原病,気管切開(人工呼吸),進行癌など〕	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 〔例えば,膠原病,白血病,進行癌などの悪性疾患,うっ血性心不全,呼吸器不全を伴う慢性気道疾患など〕

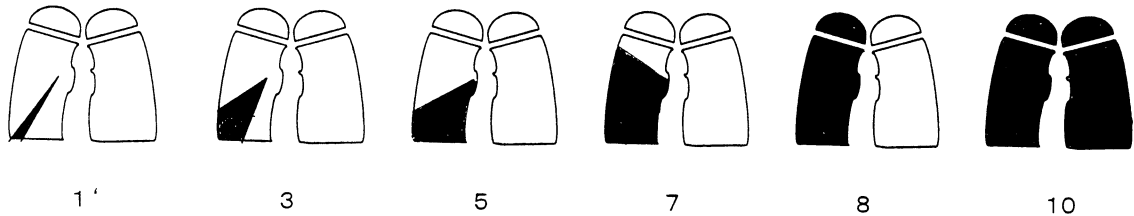
(呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法により)

参考: 胸部X線点数について

肺炎スコア	肺炎の拡がり
0	異常陰影なし
1	1助間以内にとどまる極めて軽度の陰影
2	1と3の間
3	陰影範囲が1側肺の1/10程度
4	3と5の間
5	陰影範囲が1側肺の1/3程度
6	5と7の間
7	陰影範囲が1側肺の2/3程度
8	陰影範囲がほぼ1側全肺野
9	8と10の間
10	陰影範囲が両肺野ほぼ全域にわたるもの

陰影がきわめて濃厚なものは1点加算。
陰影が2カ所以上のは陰影の合計により判定する。

陰影の拡がりとはスコアの凡例



(呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法により)

同意の取得

同意取得日 年 月 日	同意取得者 ☐ 本人
同意取得日 年 月 日	同意取得者 ☐ 代諾者（続柄： ）

患者背景（1）

患者 イニシャル	(姓) (名)	生年月日	☐ 西暦 ☐ 大正 ☐ 昭和 年 月 日		
性 別	☐ 男 ☐ 女	体 重	. kg		
投与期間中 の 入院・外来	☐ 入院 ☐ 外来 ☐ 入院 ↔ 外来				
感 染 症 診 断 名	1) 肺 炎 細菌性肺炎..... ☐ 非定型肺炎..... ☐ マイコプラズマ肺炎..... ☐ クラミジア肺炎..... ☐ レジオネラ肺炎..... ☐ その他 () 肺炎 ... ☐ □ 2) 肺化膿症..... ☐ 3) 急性化膿性胸膜炎..... ☐ 4) 慢性呼吸器疾患の二次感染 慢性気管支炎..... ☐ 気管支拡張症..... ☐ 肺気腫..... ☐ 気管支喘息..... ☐ 肺線維症..... ☐ 陳旧性硬化性肺結核..... ☐ その他 () ... ☐			重 症 度	☐ 軽 症 ☐ 中等症 ☐ 重 症
現 病 歴	発現日： 年 月 日 評価対象採用基準および感染症重篤度の基準に準拠して、治験責任医師または治験分担医師により判定する。				

患者背景 (2)

既往歴	☐ 有 ☐ 無 ※同意取得前に有していた疾患または障害		
	↓		
	疾患・障害名:		
	疾患・障害名:		
基礎疾患 ・ 合併症	☐ 有 ☐ 無 ※同意取得時に有している疾患または障害		
	↓		
	疾患・障害名:	慢性気管支炎… ☐ 気管支拡張症… ☐ 肺気腫…………… ☐ 気管支喘息…………… ☐ 肺線維症…………… ☐ 陳旧性硬化性肺結核…………… ☐	重症度 ☐ 軽症 ☐ 中等症 ☐ 重症
	疾患・障害名:		重症度 ☐ 軽症 ☐ 中等症 ☐ 重症
	疾患・障害名:		重症度 ☐ 軽症 ☐ 中等症 ☐ 重症
	疾患・障害名:		重症度 ☐ 軽症 ☐ 中等症 ☐ 重症
	疾患・障害名:		重症度 ☐ 軽症 ☐ 中等症 ☐ 重症
手術歴	☐ 有 ☐ 無		
	↓ 手術の種類: 手術日: 年 月 日		
投与期間中 他院・他科 受診の有無	☐ 有 → 他院・他科において処方薬剤はありましたか? ☐ はい ☐ いいえ ☐ 無 “はい”で服薬がある場合は、その薬剤名等の内容を p.5 の併用薬剤欄 に記入して下さい。		

（原疾患に関連する疾患は全て、それ以外の疾患は同意取得日の1年前までのものを記入して下さい）

（原疾患に関連する手術歴は全て、それ以外の手術歴は同意取得日の1年前までのものを記入して下さい）

前治療歴及び併用療法

—前治療歴—

1 ☐ 有 2 ☐ 無 3 ☐ 不明

注釈等で前治療（主に抗菌療法）の内容についての規定を記載する。

目的・薬剤名	投与経路	投与量	用法	投与期間	中止理由
	1 ☐ 経口 2 ☐ 注射 3 ☐ 外用 4 ☐ その他 ()	1 ☐ mg/日 2 ☐ g/日 3 ☐ ml/日 4 ☐ ()	1 ☐ 分() 2 ☐ その他 ()	____年__月__日 ~ ____年__月__日	1 ☐ 無効 2 ☐ 適応外疾患 3 ☐ 適応外菌種 4 ☐ 耐性菌判明 5 ☐ 副作用 6 ☐ その他()
	1 ☐ 経口 2 ☐ 注射 3 ☐ 外用 4 ☐ その他 ()	1 ☐ mg/日 2 ☐ g/日 3 ☐ ml/日 4 ☐ ()	1 ☐ 分() 2 ☐ その他 ()	____年__月__日 ~ ____年__月__日	1 ☐ 無効 2 ☐ 適応外疾患 3 ☐ 適応外菌種 4 ☐ 耐性菌判明 5 ☐ 副作用 6 ☐ その他()
	1 ☐ 経口 2 ☐ 注射 3 ☐ 外用 4 ☐ その他 ()	1 ☐ mg/日 2 ☐ g/日 3 ☐ ml/日 4 ☐ ()	1 ☐ 分() 2 ☐ その他 ()	____年__月__日 ~ ____年__月__日	1 ☐ 無効 2 ☐ 適応外疾患 3 ☐ 適応外菌種 4 ☐ 耐性菌判明 5 ☐ 副作用 6 ☐ その他()

—薬剤以外の併用療法—

1 ☐ 有 2 ☐ 無

※ 治験薬投与期間中に実施した薬剤以外の併用療法を記入して下さい。

併用療法	併用期間	併用理由
	____年__月__日 ~ ____年__月__日	1 ☐ 合併症治療のため 2 ☐ 有害事象治療のため 3 ☐ 原疾患症状緩和のため 4 ☐ その他()
	____年__月__日 ~ ____年__月__日	1 ☐ 合併症治療のため 2 ☐ 有害事象治療のため 3 ☐ 原疾患症状緩和のため 4 ☐ その他()
	____年__月__日 ~ ____年__月__日	1 ☐ 合併症治療のため 2 ☐ 有害事象治療のため 3 ☐ 原疾患症状緩和のため 4 ☐ その他()
	____年__月__日 ~ ____年__月__日	1 ☐ 合併症治療のため 2 ☐ 有害事象治療のため 3 ☐ 原疾患症状緩和のため 4 ☐ その他()

—併用薬剤—

☐有
↓

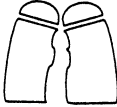
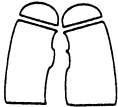
☐無

※ 試験薬投与期間中に使用した薬剤名等を記入して下さい。（抗菌薬も含む）

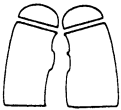
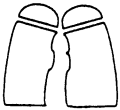
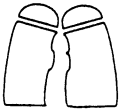
薬剤名	投与経路	投与量	用法	投与期間	併用理由
1	☐ 経口 ☐ 注射 ☐ 外用 ☐ その他 ()	☐ mg/日 ☐ g/日 ☐ ml/日 ☐ ()	☐ 分() ☐ 頓用 ☐ その他 ()	☐ 同意取得日以前より服薬 年 月 日 年 月 日 ☐ 投与終了時継続中	☐ 合併症治療のため ☐ 有害事象治療のため ☐ 原疾患症状緩和のため ☐ その他()
2	☐ 経口 ☐ 注射 ☐ 外用 ☐ その他 ()	☐ mg/日 ☐ g/日 ☐ ml/日 ☐ ()	☐ 分() ☐ 頓用 ☐ その他 ()	☐ 同意取得日以前より服薬 年 月 日 年 月 日 ☐ 投与終了時継続中	☐ 合併症治療のため ☐ 有害事象治療のため ☐ 原疾患症状緩和のため ☐ その他()
3	☐ 経口 ☐ 注射 ☐ 外用 ☐ その他 ()	☐ mg/日 ☐ g/日 ☐ ml/日 ☐ ()	☐ 分() ☐ 頓用 ☐ その他 ()	☐ 同意取得日以前より服薬 年 月 日 年 月 日 ☐ 投与終了時継続中	☐ 合併症治療のため ☐ 有害事象治療のため ☐ 原疾患症状緩和のため ☐ その他()
4	☐ 経口 ☐ 注射 ☐ 外用 ☐ その他 ()	☐ mg/日 ☐ g/日 ☐ ml/日 ☐ ()	☐ 分() ☐ 頓用 ☐ その他 ()	☐ 同意取得日以前より服薬 年 月 日 年 月 日 ☐ 投与終了時継続中	☐ 合併症治療のため ☐ 有害事象治療のため ☐ 原疾患症状緩和のため ☐ その他()
5	☐ 経口 ☐ 注射 ☐ 外用 ☐ その他 ()	☐ mg/日 ☐ g/日 ☐ ml/日 ☐ ()	☐ 分() ☐ 頓用 ☐ その他 ()	☐ 同意取得日以前より服薬 年 月 日 年 月 日 ☐ 投与終了時継続中	☐ 合併症治療のため ☐ 有害事象治療のため ☐ 原疾患症状緩和のため ☐ その他()
6	☐ 経口 ☐ 注射 ☐ 外用 ☐ その他 ()	☐ mg/日 ☐ g/日 ☐ ml/日 ☐ ()	☐ 分() ☐ 頓用 ☐ その他 ()	☐ 同意取得日以前より服薬 年 月 日 年 月 日 ☐ 投与終了時継続中	☐ 合併症治療のため ☐ 有害事象治療のため ☐ 原疾患症状緩和のため ☐ その他()
7	☐ 経口 ☐ 注射 ☐ 外用 ☐ その他 ()	☐ mg/日 ☐ g/日 ☐ ml/日 ☐ ()	☐ 分() ☐ 頓用 ☐ その他 ()	☐ 同意取得日以前より服薬 年 月 日 年 月 日 ☐ 投与終了時継続中	☐ 合併症治療のため ☐ 有害事象治療のため ☐ 原疾患症状緩和のため ☐ その他()
8	☐ 経口 ☐ 注射 ☐ 外用 ☐ その他 ()	☐ mg/日 ☐ g/日 ☐ ml/日 ☐ ()	☐ 分() ☐ 頓用 ☐ その他 ()	☐ 同意取得日以前より服薬 年 月 日 年 月 日 ☐ 投与終了時継続中	☐ 合併症治療のため ☐ 有害事象治療のため ☐ 原疾患症状緩和のため ☐ その他()
9	☐ 経口 ☐ 注射 ☐ 外用 ☐ その他 ()	☐ mg/日 ☐ g/日 ☐ ml/日 ☐ ()	☐ 分() ☐ 頓用 ☐ その他 ()	☐ 同意取得日以前より服薬 年 月 日 年 月 日 ☐ 投与終了時継続中	☐ 合併症治療のため ☐ 有害事象治療のため ☐ 原疾患症状緩和のため ☐ その他()

經過表

[illegible]

治療病日		投与 1 日前	投与開始日	1 日後	2 日後	3 日後	4 日後	5 日後	6 日後
最高体温（℃）									
咳 嗽		+++ + -	+++ + -	+++ + -	+++ + -	+++ + -	+++ + -	+++ + -	+++ + -
喀 痰	量	+++ + -	+++ + -	+++ + -	+++ + -	+++ + -	+++ + -	+++ + -	+++ + -
	性 状	P P M M	P P M M	P P M M	P P M M	P P M M	P P M M	P P M M	P P M M
呼吸困難		++ + -	++ + -	++ + -	++ + -	++ + -	++ + -	++ + -	++ + -
胸 痛		+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -
胸部ラ音		++ + -	++ + -	++ + -	++ + -	++ + -	++ + -	++ + -	++ + -
その他 症 状									
(撮影日)		(月 日)		(月 日)					
胸部 X 線									
肺炎スコア		肺炎スコア () 点		肺炎スコア () 点					
		コメント ☐ 特記事項なし		コメント ☐ 特記事項なし					
その他 コメントがあれば 記入して下さい									

経過表

月日 ☐ ○錠○回 ☐ その他 () 朝・昼・夕	月日 ☐ ○錠○回 ☐ その他 () 朝・昼・夕	月日 ☐ ○錠○回 ☐ その他 () 朝・昼・夕
7日後 ☐ 日後 +++- +++ +- PPMM +- +- +- (月日)  肺炎スコア () 点 コメント ☐ 特記事項なし	☐ 日後 +++- +++ +- PPMM +- +- +- (月日)  肺炎スコア () 点 コメント ☐ 特記事項なし	☐ 日後 +++- +++ +- PPMM +- +- +- (月日)  肺炎スコア () 点 コメント ☐ 特記事項なし

体温：実測値
咳嗽：++（睡眠が障害される程度）、+（中等度）、
+（軽度）、-（なし）の4段階
喀痰量：+++（100mL以上/日）、++（50以上100mL未満/日）、
+（10以上50mL未満/日）、+（10mL未満/日）、
-（なし）の5段階
喀痰性状：P（膿性）、PM（膿粘性）、M（粘性）の3段階
呼吸困難：++（Hugh-Jones;Ⅱ以上）、+（H-J;Ⅰ程度）、
-（なし）の3段階
胸痛：+（あり）、-（なし）の2段階
胸部ラ音：++（著明）、+（軽度）、-（なし）の3段階

—追跡・最終評価日の再燃・再感染の確認—

☐ 実施 ☐ 未実施

調査日	年 月 日
調査方法	☐ 来院 ☐ 電話 ☐ 封書 ☐ その他 ()
再燃・再感染の有無	☐ 有 ☐ 無
コメント	
治験薬投与終了後の治療	☐ 有 ☐ 無 (有の場合は、93ページの併用薬剤、92ページの薬剤以外の併用療法に記入して下さい。)

(※治験薬投与終了後から追跡時の再燃・再感染の調査日までの治療について記入して下さい。)

—外科的処置—

※治験期間中に原疾患の悪化により止むなく外科的処置にいたった場合には、その処置方法と処置日及びその理由を記入して下さい。

☐ 有 ☐ 無

処置	
処置日	年 月 日
コメント	

臨床検査 (1)

検査項目	単位	基準値 (下限、上限)	投与前		3日後	
			☐ 実施	☐ 未実施	☐ 実施	☐ 未実施
			月 日	月 日	月 日	月 日

一般血液学的検査

検査項目の概要										
赤血球数		×10 ⁴ /mm ³	～			正	異		正	異
ヘモグロビン量		g/dl	～			正	異		正	異
ヘマトクリット値		%	～			正	異		正	異
白血球数		/mm ³	～			正	異		正	異
白血球分画	好塩基球	%	～			正	異		正	異
	好酸球	%	～			正	異		正	異
	好中球	桿状核球	%	～		正	異		正	異
		分葉核球	%		施設で複数例実施する場合は、その旨を明記	正	異		正	異
			%	～		正	異		正	異
	リンパ球	%	～		正	異		正	異	
	単球	%	～		正	異		正	異	
	%	～		正	異		正	異		
血小板数		×10 ⁴ /mm ³	～			正	異		正	異
プロトロンビン		(%・sec.)	～			正	異		正	異
赤沈		mm/Hr	～			正	異		正	異
寒冷凝集反応						正	異		正	異

施設で複数例実施する
場合は、その旨を明記

生化学的検査

s-GOT (AST)	IU/l	～		正 異		正 異
s-GPT (ALT)	IU/l	～		正 異		正 異
Al-P		～		正 異		正 異
LDH	IU/l	～		正 異		正 異
γ -GTP	IU/l	～		正 異		正 異
LAP	U	～		正 異		正 異
CRP	mg/dl			正 異		正 異
総ビリルビン	mg/dl	～		正 異		正 異
アミラーゼ	IU/l	～		正 異		正 異
総コレステロール	mg/dl	～		正 異		正 異
総タンパク	g/dl	～		正 異		正 異
アルブミン	g/dl	～		正 異		正 異
グルコース	mg/dl	～		正 異		正 異
BUN	mg/dl	～		正 異		正 異
血清クレアチニン	mg/dl	～		正 異		正 異
尿酸	mg/dl	～		正 異		正 異

血清電解質

Na	mEq/l	～		正 異		正 異
K	mEq/l	～		正 異		正 異
Cl	mEq/l	～		正 異		正 異

尿検査

糖（定性）				- ± + ++ +++以上	正 異	- ± + ++ +++以上	正 異
タンパク（定性）				- ± + ++ +++以上	正 異	- ± + ++ +++以上	正 異
沈 渣	赤血球				正 異		正 異
	白血球				正 異		正 異
	円柱				正 異		正 異

コメント (臨床検査に関してコメントが有ればご記入ください)

臨床検査（２）

検査項目	単位	基準値 (下限、上限)	投与終了時		異常変動 の有無	基準値 (下限、上限)	追跡調査(1)	
			☐ 実施	☐ 未実施			☐ 実施	☐ 未実施
			☐ 月	☐ 日			☐ 月	☐ 日

一般血液学的検査

▼ 基準値の変更があった場合にご記入ください。 ▼

赤血球数	×10 ⁴ /mm ³	～		正 異	有 無	～		正 異
ヘモグロビン量	g/dl	～		正 異	有 無	～		正 異
ヘマトクリット値	%	～		正 異	有 無	～		正 異
白血球数	/mm ³	～		正 異	有 無	～		正 異
白血球分画	好塩基球	%		正 異	有 無	～		正 異
	好酸球	%		正 異	有 無	～		正 異
	好中球	桿状核球	%		正 異	有 無	～	正 異
		分葉核球	%		正 異	有 無	～	正 異
			%		正 異	有 無	～	正 異
	リンパ球	%		正 異	有 無	～		正 異
	単球	%		正 異	有 無	～		正 異
		%		正 異	有 無	～		正 異
血小板数	×10 ⁴ /mm ³	～		正 異	有 無	～		正 異
プロトロンビン	(%・sec.)	～		正 異	有 無	～		正 異
赤沈	mm/Hr	～		正 異	有 無	～		正 異
寒冷凝集反応				正 異	有 無			正 異

生化学的検査

s-GOT(AST)	IU/l	～		正 異	有 無	～		正 異
s-GPT(ALT)	IU/l	～		正 異	有 無	～		正 異
AI-P		～		正 異	有 無	～		正 異
LDH	IU/l	～		正 異	有 無	～		正 異
γ-GTP	IU/l	～		正 異	有 無	～		正 異
LAP	U	～		正 異	有 無	～		正 異
CRP	mg/dl	～		正 異	有 無	～		正 異
総ビリルビン	mg/dl	～		正 異	有 無	～		正 異
アミラーゼ	IU/l	～		正 異	有 無	～		正 異
総コレステロール	mg/dl	～		正 異	有 無	～		正 異
総タンパク	g/dl	～		正 異	有 無	～		正 異
アルブミン	g/dl	～		正 異	有 無	～		正 異
グルコース	mg/dl	～		正 異	有 無	～		正 異
BUN	mg/dl	～		正 異	有 無	～		正 異
血清クレアチニン	mg/dl	～		正 異	有 無	～		正 異
尿酸	mg/dl	～		正 異	有 無	～		正 異

血清電解質

Na	mEq/l	～		正 異	有 無	～		正 異
K	mEq/l	～		正 異	有 無			正 異
Cl	mEq/l	～		正 異	有 無			正 異

尿検査

糖（定性）				－ ± + ++ +++以上	正 異	有 無		－ ± + ++ +++以上	正 異
タンパク（定性）				－ ± + ++ +++以上	正 異	有 無		－ ± + ++ +++以上	正 異
沈 澱	赤血球				正 異	有 無			正 異
	白血球				正 異	有 無			正 異
	円柱				正 異	有 無			正 異

異常変動「有」の場合、追跡調査を実施して下さい。また、有害事象の欄
にもご記入下さい。

生理的変動内の場合は異常変動の有無の「無」に○印し、その項目を下記に記入してください。

臨床検査 (3)

検査項目	単位	基準値 (下限、上限)	追跡調査 (2)		基準値 (下限、上限)	追跡調査 (3)	
			☐ 実施	☐ 未実施		☐ 実施	☐ 未実施
			月	日		月	日

一般血液学的検査

▼ 基準値の変更があった場合にご記入ください。 ▼

赤血球数	×10 ⁴ /mm ³	～		正 異	～		正 異
ヘモグロビン量	g/dl	～		正 異	～		正 異
ヘマトクリット値	%	～		正 異	～		正 異
白血球数	/mm ³	～		正 異	～		正 異
白血球分類	好塩基球	%	～	正 異	～		正 異
	好酸球	%	～	正 異	～		正 異
	好中球	桿状核球	%	～	正 異	～	正 異
		分葉核球	%	～	正 異	～	正 異
			%	～	正 異	～	正 異
	リンパ球	%	～	正 異	～		正 異
	単球	%	～	正 異	～		正 異
	%	～		正 異	～		正 異
血小板数	×10 ⁴ /mm ³	～		正 異	～		正 異
プロトロンビン	(%・sec.)	～		正 異	～		正 異
赤沈	Mm/Hr	～		正 異	～		正 異
寒冷凝集反応				正 異			正 異

生化学的検査

s-GOT (AST)	IU/l	～		正 異	～		正 異
s-GPT (ALT)	IU/l	～		正 異	～		正 異
Al-P		～		正 異	～		正 異
LDH	IU/l	～		正 異	～		正 異
γ-GTP	IU/l	～		正 異	～		正 異
LAP	U	～		正 異	～		正 異
CRP	mg/dl	～		正 異	～		正 異
総ビリルビン	mg/dl	～		正 異	～		正 異
アミラーゼ	IU/l	～		正 異	～		正 異
総コレステロール	mg/dl	～		正 異	～		正 異
総タンパク	g/dl	～		正 異	～		正 異
アルブミン	g/dl	～		正 異	～		正 異
グルコース	mg/dl	～		正 異	～		正 異
BUN	mg/dl	～		正 異	～		正 異
血清クレアチニン	mg/dl	～		正 異	～		正 異
尿酸	mg/dl	～		正 異	～		正 異

血清電解質

Na	mEq/l	～		正 異	～		正 異
K	mEq/l	～		正 異	～		正 異
Cl	mEq/l	～		正 異	～		正 異

尿検査

糖（定性）				－ ± ＋ ++ +++以上	正 異		－ ± ＋ ++ +++以上	正 異
タンパク（定性）				－ ± ＋ ++ +++以上	正 異		－ ± ＋ ++ +++以上	正 異
沈 渣	赤血球				正 異			正 異
	白血球				正 異			正 異
	円柱				正 異			正 異

コメント (臨床検査に関してコメントが有ればご記入ください)

中止・脱落

患者の中止・脱落はありましたか？

Y ☐ はい*N ☐ いいえ

*「はい」の場合、中止・脱落日を記入し、下記の一覧から当該患者の中止・脱落理由として一つだけ選択して下さい。

中止・脱落日 年 月 日

中止・脱落の理由（一つだけ選択）

- ☐ 本人又は近親者等から中止の申し入れがあった場合
☐ 症状が悪化し、治験薬の継続投与が不適当と判断された場合
☐ 症状・所見の改善が認められず、投与の継続が不適当と判断された場合
☐ 有害事象のために投与継続が困難な場合
☐ 基礎疾患・合併症の悪化のため投与継続が不適当と判断された場合
☐ 治験開始後に対象外疾患であることが判明した場合
☐ 治験開始後に選択基準又は除外基準に違反することが判明した場合
☐ 併用禁止薬の投与の必要があると判断された場合
☐ 被験者が来院しない場合（なお、外来の被験者において、治験薬を投与開始3日後観察分より多く処方し、治験薬の服薬空白期間が生じることがなく、投与開始3日後観察に来院しない場合を除く。但し、その場合には治験薬の服薬空白期間が生じる前に被験者に対して早急に来院するよう電話等の通信手段を用いて指導する。）※追跡調査を行い追跡調査欄にご記入下さい。
☐ その他、治験責任医師又は治験分担医師が中止の必要性を認めた場合（理由：）
☐ その他の理由（理由：）

◇追跡調査◇（患者が来院せず中止・脱落になった場合にご記入下さい。）

調査日 年 月 日調査方法 ☐ 電話 ☐ 封書 ☐ その他（）
 来院しない理由 ☐ 転居 ☐ 転院 ☐ 治療・改善 ☐ 症状の悪化 ☐ 有害事象（）
☐ その他（） ☐ 連絡が付かず不明

コメント（必要であれば中止・脱落に関するコメントを記入して下さい。）

死亡の場合

死亡日

 年 月 日検死解剖を行いましたか？ N ☐ なし Y ☐ あり P ☐ 計画中

‘あり’の場合は、検死解剖報告書のコピーを提出して下さい

その死亡は、本治験薬と関係がありますか？ N ☐ なし P ☐ 直接関係あり I ☐ 間接的に関係あり

死亡原因（複数選択可）

- ☐ 原疾患
☐ 合併症
☐ 重篤な有害事象
☐ その他

可能性の高い順に死亡原因を記入して下さい。

1.
 2.
 3.
 4.
 5.

コメント（死亡に関するコメントを記入して下さい。）

微生物学的検査（施設）

—投与前—

検体採取		分離材料	☐ 喀痰 ☐ その他（ ）	
☐ 実施 ☐ 未実施 理由 ☐ 検体採取不能 由 ☐ 集中にて実施 ☐ その他 （ ）		分離菌名	菌量	分離菌の特定* 推定起炎菌 ☐ 有 ☐ 無
		1		☐ 1
		2		☐ 2
		3		☐ 3
		4		☐ 4
検体採取日	月 日	5		☐ 5

—3日後—

検体採取		分離材料	☐ 喀痰 ☐ その他（ ）	
☐ 実施 ☐ 未実施 理由 ☐ 検体採取不能 由 ☐ 集中にて実施 ☐ その他		分離菌名	菌量	分離菌の特定* 推定起炎菌 投与後出現菌 ☐ 有 ☐ 無 ☐ 有 ☐ 無
		1		☐ 1 ☐ 1
		2		☐ 2 ☐ 2
		3		☐ 3 ☐ 3
		4		☐ 4 ☐ 4
検体採取日	月 日	5		☐ 5 ☐ 5

—7日後／投与終了・中止時—

検体採取		分離材料	☐ 喀痰 ☐ その他（ ）	
☐ 実施 ☐ 未実施 理由 ☐ 検体採取不能 由 ☐ 集中にて実施 ☐ その他 （ ）		分離菌名	菌量	分離菌の特定* 推定起炎菌 投与後出現菌 ☐ 有 ☐ 無 ☐ 有 ☐ 無
		1		☐ 1 ☐ 1
		2		☐ 2 ☐ 2
		3		☐ 3 ☐ 3
		4		☐ 4 ☐ 4
検体採取日	月 日	5		☐ 5 ☐ 5

—追跡・最終評価—

検体採取		分離材料	☐ 喀痰 ☐ その他（ ）	
☐ 実施 ☐ 未実施 理由 ☐ 検体採取不能 由 ☐ 集中にて実施 ☐ その他		分離菌名	菌量	分離菌の特定* 出現菌 投与後出現菌 ☐ 有 ☐ 無 ☐ 有 ☐ 無
		1		☐ 1 ☐ 1
		2		☐ 2 ☐ 2
		3		☐ 3 ☐ 3
		4		☐ 4 ☐ 4
検体採取日	月 日	5		☐ 5 ☐ 5

* 分離菌の特定：上記微生物学的検査による分離菌のうち推定起炎菌、投与後出現菌とするものを特定して下さい。

鏡検検査（施設）

一投与前一 ☐ 実施 ☐ 未実施

検体採取日	月 日		検査材料	☐ 喀痰 ☐ その他（ ）		
細胞数/視野 (100倍鏡検)	白血球	☐ 25< ☐ 10-25 ☐ <10 ☐ その他（ ）	細菌所見	☐ G(+)	☐ 連鎖球菌 ☐ 双球菌 ☐ 球菌 ☐ 桿菌	
	扁平上皮	☐ 25< ☐ 10-25 ☐ <10 ☐ その他（ ）		☐ G(-)	☐ 双球菌 ☐ 球菌 ☐ 桿菌 ☐ その他（ ）	
コメント	(鏡検所見に関するコメントがあれば記入して下さい。)					

一3日後一 ☐ 実施 ☐ 未実施

検体採取日	月 日		検査材料	☐ 喀痰 ☐ その他（ ）		
細胞数/視野 (100倍鏡検)	白血球	☐ 25< ☐ 10-25 ☐ <10 ☐ その他（ ）	細菌所見	☐ G(+)	☐ 連鎖球菌 ☐ 双球菌 ☐ 球菌 ☐ 桿菌	
	扁平上皮	☐ 25< ☐ 10-25 ☐ <10 ☐ その他（ ）		☐ G(-)	☐ 双球菌 ☐ 球菌 ☐ 桿菌 ☐ その他（ ）	
コメント	(鏡検所見に関するコメントがあれば記入して下さい。)					

一7日後/投与終了・中止時一 ☐ 実施 ☐ 未実施

検体採取日	月 日		検査材料	☐ 喀痰 ☐ その他（ ）		
細胞数/視野 (100倍鏡検)	白血球	☐ 25< ☐ 10-25 ☐ <10 ☐ その他（ ）	細菌所見	☐ G(+)	☐ 連鎖球菌 ☐ 双球菌 ☐ 球菌 ☐ 桿菌	
	扁平上皮	☐ 25< ☐ 10-25 ☐ <10 ☐ その他（ ）		☐ G(-)	☐ 双球菌 ☐ 球菌 ☐ 桿菌 ☐ その他（ ）	
コメント	(鏡検所見に関するコメントがあれば記入して下さい。)					

一追跡・最終評価一 ☐ 実施 ☐ 未実施

検体採取日	月 日		検査材料	☐ 喀痰 ☐ その他（ ）		
細胞数/視野 (100倍鏡検)	白血球	☐ 25< ☐ 10-25 ☐ <10 ☐ その他（ ）	細菌所見	☐ G(+)	☐ 連鎖球菌 ☐ 双球菌 ☐ 球菌 ☐ 桿菌	
	扁平上皮	☐ 25< ☐ 10-25 ☐ <10 ☐ その他（ ）		☐ G(-)	☐ 双球菌 ☐ 球菌 ☐ 桿菌 ☐ その他（ ）	
コメント	(鏡検所見に関するコメントがあれば記入して下さい。)					

微生物学的検査（集中）

—投与前—

印

のり

〇〇〇〇で検査を行った場合には、
ここにその検査伝票を貼って下さい。

微生物学的検査（集中）

— 3 日後 —

印
のり

〇〇〇〇で検査を行った場合には、
ここにその検査伝票を貼って下さい。

鏡検検査（集中）

－ 3 日後－

印

☐₁実施☐₂未実施

のり

〇〇〇〇で検査を行った場合には、
ここにその伝票を貼ってください。

微生物学的検査（集中）

－ 7 日後／投与終了・中止時－

印
のり

〇〇〇〇で検査を行った場合には、
ここにその検査伝票を貼って下さい。

鏡検検査（集中）

－ 7 日後／投与終了・中止時－

印

, ☐ 実施, ☐ 未実施

の り

〇〇〇〇で検査を行った場合には、
ここにその伝票を貼ってください。

微生物学的検査（集中）

— 追跡・最終評価 —

印

のり

〇〇〇〇で検査を行った場合には、
ここにその検査伝票を貼って下さい。

鏡検検査（集中）

— 追跡・最終評価 —

印

☐ 実施☐ 未実施

のり

〇〇〇〇で検査を行った場合には、
ここにその伝票を貼ってください。

マイコプラズマ、クラミジア、レジオネラ検査（施設）

ーマイコプラズマ検査ー

	投 与 前 月 日		投 与 後 月 日	
マイコプラズマ血清抗体価 1□ CF 2□ IHA 3□ PA	1□ 実施 2□ 未実施		1□ 実施 2□ 未実施	
培 養	1□ 実施 2□ 未実施	1□+ 2□-	1□ 実施 2□ 未実施	1□+ 2□-
P C R	1□ 実施 2□ 未実施	1□+ 2□-	1□ 実施 2□ 未実施	1□+ 2□-

ークラミジア検査ー

検 査	投 与 前 月 日		投 与 後 月 日	
	1□ 実施 2□ 未実施		1□ 実施 2□ 未実施	
クラミジア血清抗体価 1 CF 2 micro-IF 3 ELISA ,EIA 4 MFA 5 IFA 6 その他 () 測定法欄に上記測定法の番号 を記入してください	< CF >			
	測定法	IgM	IgA	IgG
	<i>C. pneumoniae</i>			
	<i>C. psittaci</i>			
	<i>C. trachomatis</i>			
培 養	1□ 実施 2□ 未実施	1□+ 2□-	1□ 実施 2□ 未実施	1□+ 2□-
P C R	1□ 実施 2□ 未実施	1□+ 2□-	1□ 実施 2□ 未実施	1□+ 2□-

ーレジオネラ検査ー

	投 与 前 月 日		投 与 後 月 日	
尿 中 抗 原 検 査	1□ 実施 2□ 未実施	1□+ 2□-	1□ 実施 2□ 未実施	1□+ 2□-
レジオネラ血清抗体価 1□ IFA 2□ ELISA 3□ 寒冷凝集反応 4□ その他 ()	1□ 実施 2□ 未実施		1□ 実施 2□ 未実施	
培 養	1□ 実施 2□ 未実施	1□+ 2□-	1□ 実施 2□ 未実施	1□+ 2□-
P C R	1□ 実施 2□ 未実施	1□+ 2□-	1□ 実施 2□ 未実施	1□+ 2□-

マイコプラズマ、クラミジア検査（集中）

一投与前一

印

☐₁実施☐₂未実施

のり

〇〇〇〇〇で検査を行った場合には、
ここにその伝票を貼って下さい。

レジオネラ検査（集中）

—投与前—

印

☐₁実施☐₂未実施

のり

〇〇〇〇で検査を行った場合には、
ここにその伝票を貼って下さい。

マイコプラズマ、クラミジア検査（集中）

一投与後1一

印

☐実施☐未実施

のり

〇〇〇〇〇で検査を行った場合には、
ここにその伝票を貼って下さい。

レジオネラ検査（集中）

—投与後1—

☐₁実施☐₂未実施

印

のり

〇〇〇〇で検査を行った場合には、
ここにその伝票を貼って下さい。

マイコプラズマ、クラミジア検査（集中）

—投与後2—

☐₁実施☐₂未実施

印

のり

〇〇〇〇で検査を行った場合には、
ここにその伝票を貼って下さい。

レジオネラ検査（集中）

—投与後2—

☐ 実施☐ 未実施

印

のり

〇〇〇〇で検査を行った場合には、
ここにその伝票を貼って下さい。

臨床効果判定基準

<肺炎の臨床効果判定基準>

判定	判定基準	
有効	右記4項目中3項目以上を満たすもので、3項目のみを満たす場合は残る一つも増悪を認めない	体温
		胸部X線点数
		白血球数
		CRP
無効	上記「有効」の基準に達しない場合	

(呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法により)

<慢性呼吸器疾患の二次感染の臨床効果判定基準>

判定	判定基準	
有効	右記項目のうち咳嗽・喀痰の改善は必須であり、かつ他の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	咳嗽・喀痰
		CRP
		体温
		白血球数
無効	上記「有効」の基準に達しない場合	

(呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法により)

微生物学的効果判定基準

<微生物学的効果判定の指標>

判定	指標
消失 (推定消失)	適切に採取・培養された検体(膿栓／膿性分泌物／膿性痰など)から、治験薬の投与後に起炎微生物が消失する場合。 (「推定消失」とは治療によって、当初の感染病巣から検査に適した検体(膿栓／膿性分泌物／膿性痰など)が得られなくなった場合、起炎微生物は消失したものと推定する。
減少	定量培養法で、当初の起炎微生物の量的減少が確認された場合で、あらかじめ方法論および減少と判定するための基準をプロトコールに設定する。
一部消失	複数の起炎微生物が感染症の原因となることもなる。その場合、治療によって、一部が消失した場合、臨床効果の有無にかかわらず、一部消失と判定する。ただし、複数の微生物が各々起炎性があることを治療前に明確にする必要があり、あらかじめその基準を作成することが必要である。
存続	炎症の有無にかかわらず、治療終了後にも感染病巣から当初の起炎微生物が証明される場合。それらについては、試験薬(および対照薬)のMICを測定し、耐性の有無を確認することが望まれる。
菌交代現象	「菌交代現象」とは治療により当初の起炎微生物は消失し、それ以外の新たな病原微生物が、明らかな感染症の症状や徴候を伴わずに同じ部位から検出される場合である。
菌交代症	「菌交代症」とは治療により当初の起炎微生物は消失し、それ以外の新たな病原微生物が、明らかな感染症の症状や徴候を伴って同じ部位から検出される場合である。
判定不能	種々の理由で上記のいずれの判定もできない場合。

有効性判定

臨床効果	☐ 有効 ☐ 無効 ☐ 判定不能 評価採用日： 年 月 日
微生物学的効果	原因菌
	☐ 消失 ☐ 減少 ☐ 一部消失 ☐ 存続 ☐ 判定不能 評価採用日： 年 月 日
	投与後出現菌 ☐ 有 ☐ 無
	☐ 菌交代現象 ☐ 菌交代症 評価採用日： 年 月 日
コメント ※判定不能例についても記入して下さい。また、判定基準による判定と異なる場合の理由、その他判定に関する重要な所見があれば記入して下さい。	

最終 評価判定	☐ 治癒 ☐ 治癒せず ☐ 判定不能 評価採用日： 年 月 日
------------	---

有害事象

治験期間中に有害事象は認められましたか。

☐ はい

☐ いいえ

☐ 不明

“はい”の場合は、その事象について、以降のページに記入してください。

— 記載項目の説明 —

本説明文に記載されている No. と、以下のページの項目 No. は一致します。

- ① 治療期間中に認められた有害事象の症状または所見を記載してください。
- ②, ③ 各症状または所見の発現した日および消失した日を記載してください。
- ④ 各症状または所見のピーク（最も悪化した状態）時の程度を下記の判定基準を参考に選択してください。

《重篤度判定基準》

異常反応に対する処置		無	有		
治験薬の投与			1	2	3
継続・終了		軽度	軽度	中等度	重度
中止	患者の判断	軽度*	中等度	中等度	重度
	医師の指示	中等度	中等度	中等度	重度

（日本化学療法学会副作用判定基準 1995 年 9 月より）

1. 治療期間 3 日以内（健胃散など）。
2. 治療期間 4 日以上、抗ヒスタミン剤、制吐剤、止痢剤など。
3. 生死にかかわる重篤な場合、投薬中止後も長期間にわたり症状、所見、異常値の改善が認められない場合。
* 治験責任医師／治験分担医師の判断により中等度とすることもあり得る。
- ⑤ 各々の症状または所見の転帰を選択し、転帰を確認した日付を記載して下さい。なお、不変、悪化の場合はその内容を、軽快した場合は追跡調査が不要であると判断した理由を、コメント欄に記載してください。
- ⑥ 発現した症状・所見より診断名をつけることが可能である場合には、診断名を記載して下さい。
- ⑦A, B ⑦ この事象が治験薬の投与前または投与後のどちらに発現したかを確認し、投与前に発現した場合は⑦Aに、投与後に発現した場合は⑦Bの設問に答えてください。
- ⑧ この有害事象を軽減するためにおこなわれた処置を選択し、その具体的な内容をコメント欄に記載してください。なお、対症療法として何らかの処置を行った場合は 5 ページの併用薬剤、4 ページの併用療法に詳細を記載してください。
- ⑨ 治験薬との因果関係の有無にかかわらず〈⑨重篤度〉の 6 項目に該当する事象が 1 つでも発現した場合には、“重篤”と判定してください。重篤な有害事象が発現した場合には、発現を知ってから 24 時間以内に口頭、ファクシミリ等により治験依頼者に連絡し、その後「治験における重篤な有害事象の報告書」を提出して下さい。
- ⑩ 下記の《治験薬との因果関係の判定基準》を参考にして因果関係を評価し、詳細をコメント欄に記載してください。

《治験薬との因果関係の判定基準》

明らかに関連あり：

時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、かつ次のいずれかに該当する場合：

再投与により同様の所見を認める場合、薬剤感受性試験（リンパ球培養法、皮膚テスト他）陽性の場合、または体液や血中濃度測定により中毒量であることが認められる場合など

多分関連あり：

時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用処置など当該治験薬以外の要因がほぼ除外される場合

関連あるかもしれない：

時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用処置など他の要因も推定されるが、当該治験薬による可能性も除外できない場合（例えば、類似化合物を含めて過去に同様の報告のあるもの、薬理作用から推定されるものなど）

関連不明：

評価材料不足の場合

関連なし：

時間的に相関関係がない場合、あるいは原疾患、合併症、併用薬、併用処置など他の要因によると明確に説明できる場合

有害事象

治験期間中に認められた有害事象を記入して下さい。

a	①症状・所見： _____	②発現：____年__月__日 ③消失：____年__月__日 ④重篤度(ピーク時)：1 ☐ 軽度 2 ☐ 中等度 3 ☐ 重度 ⑤転帰：(確認日____年__月__日) 1 ☐ 正常化 2 ☐ 改善 3 ☐ 不変 4 ☐ 悪化 5 ☐ 不明 6 ☐ 死亡/追跡不能
b	①症状・所見： _____	②発現：____年__月__日 ③消失：____年__月__日 ④重篤度(ピーク時)：1 ☐ 軽度 2 ☐ 中等度 3 ☐ 重度 ⑤転帰：(確認日____年__月__日) 1 ☐ 正常化 2 ☐ 改善 3 ☐ 不変 4 ☐ 悪化 5 ☐ 不明 6 ☐ 死亡/追跡不能
c	①症状・所見： _____	②発現：____年__月__日 ③消失：____年__月__日 ④重篤度(ピーク時)：1 ☐ 軽度 2 ☐ 中等度 3 ☐ 重度 ⑤転帰：(確認日____年__月__日) 1 ☐ 正常化 2 ☐ 改善 3 ☐ 不変 4 ☐ 悪化 5 ☐ 不明 6 ☐ 死亡/追跡不能

※発現した症状・所見より診断名をつけることが可能である場合は、“⑥診断名”の欄に診断名を記入し、症状・所見番号、処置、治験薬との因果関係及び重篤度等について記入して下さい。

有害事象 (a)

<⑥診断名>この事象は治験薬の過量投与により生じたものですか? ☐ はい ☐ いいえ

☐ 診断名がつく

☐ 診断名がつかない

※有害事象の関連性のある症状・所見より診断された診断名を記入して下さい。

※“症状・所見”番号を有害事象(1)のページより選択し、記入して下さい。(例:a,b,c)

※診断名に関連した“症状・所見”番号を有害事象(1)のページより選択し記入して下さい。(例:a,b,c)

⑦ A この事象が治験薬の初回投与前に発現した場合

治験薬の初回投与後もこの事象が継続し、さらに程度が悪化しましたか?

☐ はい

☐ いいえ

⑦ B この事象が治験薬の初回投与後に発現した場合

治験薬の初回投与前もこの状態が存在しましたか?

☐ はい

☐ いいえ

“はい”の場合、初回投与後さらに程度が悪化しましたか?

☐ はい

☐ いいえ

<⑧処置>

A. 治験薬の投与 (単一選択)

有害事象を軽減するために行った治験薬に対する処置を下記の中から選択して下さい。

- 1 ☐ 変更なし
- 2 ☐ 増量
- 3 ☐ 減量
- 4 ☐ 一時休薬後再開、再発なし
- 5 ☐ 一時休薬後再開、同一症状再発
- 6 ☐ 一時休薬後再開、他の症状発現
- 7 ☐ 有害事象のため中止
- 8 ☐ 他の理由により完全に中止
- 99 ☐ その他 (投与終了など)

B. 対症療法の有無

有害事象に対する処置を行いましたか?

☐ あり

☐ なし

→ 薬剤使用: ☐ なし

☐ あり

(※5ページの併用薬剤に記入して下さい。)

→ その他: ☐ なし

☐ あり

(※4ページの併用療法に記入して下さい。)

<⑨重篤度判定> ※この有害事象が下記の項目に該当しなければ“重篤でない”，該当する項目が1つでもあれば“重篤である”と判定し、その項目をチェックしてください。(複数選択可)

☐ 重篤でない / ☐ 重篤である

☐ 死亡に至るもの

☐ 生命を脅かすもの

☐ 治療のため入院または入院期間の延長が必要なもの

☐ 永続的若しくは顕著な障害、機能不全に陥るもの

☐ 先天異常を来すもの ☐ その他の重大な医学的事象

<⑩治験薬との因果関係>

“治験薬との因果関係の判定基準”を参考にして下記の中より選択して下さい。

↓ (単一選択)

- 1 ☐ 明らかに関連あり
- 2 ☐ 多分関連あり
- 3 ☐ 関連あるかもしれない
- 4 ☐ 関連不明
- 5 ☐ 関連なし

(※判定理由は⑩コメントに記入して下さい。)

→ “関連なし”とした場合、その理由を下記の中より選択して下さい。

1 ☐ 原疾患/合併症

2 ☐ 併用薬の可能性

(5ページの併用薬剤番号を記入して下さい。)

薬剤名 No. _____

3 ☐ 試験方法に直接関連

99 ☐ 他の明らかまたは考えられる原因

(※詳細は⑩コメントに記入して下さい。)

<コメント>

有害事象 (b)

<⑥診断名>この事象は治験薬の過量投与により生じたものですか? ☐Y ☐N

☒Y 診断名がつく

☐N 診断名が見つからない

※有害事象の関連性のある症状・所見より診断された診断名を記入して下さい。

※“症状・所見”番号を有害事象(1)のページより選択し、記入して下さい。(例:a,b,c)

※診断名に関連した“症状・所見”番号を有害事象(1)のページより選択し記入して下さい。(例:a,b,c)

⑦ A この事象が治験薬の初回投与前に発現した場合

治験薬の初回投与後もこの事象が継続し、さらに程度が悪化しましたか?

☒Y はい ☐N いいえ

⑦ B この事象が治験薬の初回投与後に発現した場合

治験薬の初回投与前もこの状態が存在しましたか?

☒Y はい ☐N いいえ

“はい”の場合、初回投与後さらに程度が悪化しましたか?

☒Y はい ☐N いいえ

<⑧処置>

A. 治験薬の投与 (単一選択)

有害事象を軽減するために行った治験薬に対する処置を下記の中から選択して下さい。

- 1 ☐変更なし
- 2 ☐増量
- 3 ☐減量
- 4 ☐一時休薬後再開、再発なし
- 5 ☐一時休薬後再開、同一症状再発
- 6 ☐一時休薬後再開、他の症状発現
- 7 ☐有害事象のため中止
- 8 ☐他の理由により完全に中止
- 99 ☐その他 (投与終了など)

B. 対症療法の有無

有害事象に対する処置を行いましたか?

☒Y あり ☐N なし

→ 薬剤使用: ☐N なし

☒Y あり

(※5ページの併用薬剤に記入して下さい。)

→ その他: ☐N なし

☒Y あり

(※4ページの併用療法に記入して下さい。)

<⑨重篤度判定> ※この有害事象が下記の項目に該当しなければ“重篤でない”，該当する項目が1つでもあれば“重篤である”と判定し、その項目をチェックしてください。(複数選択可)

☐N 重篤でない / ☒Y 重篤である

☒Y 死亡に至るもの

☐Y 生命を脅かすもの

☐Y 治療のため入院または入院期間の延長が必要なもの

☒Y 永続的若しくは顕著な障害、機能不全に陥るもの

☒Y 先天異常を来すもの

☐Y その他の重大な医学的事象

<⑩治験薬との因果関係>

“治験薬との因果関係の判定基準”を参考にし、下記の中より選択して下さい。

↓ (単一選択)

- 1 ☐明らかに関連あり
- 2 ☐多分関連あり
- 3 ☐関連あるかもしれない
- 4 ☐関連不明
- 5 ☐関連なし

“関連なし”とした場合、その理由を下記の中より選択して下さい。

1 ☐原疾患/合併症

2 ☐併用薬の可能性

(5ページの併用薬剤番号を記入して下さい。)

薬剤名 No. _____

3 ☐試験方法に直接関連

99 ☐他の明らかまたは考えられる原因

(※判定理由は⑩コメントに記入して下さい。)

(※詳細は⑩コメントに記入して下さい。)

<コメント>

有害事象 (c)

<⑥診断名>この事象は治験薬の過量投与により生じたものですか? ☐Y ☐N

☐Y 診断名がつく

☐N 診断名がつかない

※有害事象の関連性のある症状・所見より診断された診断名を記入して下さい。

※“症状・所見”番号を有害事象(1)のページより選択し、記入して下さい。(例:a,b,c)

※診断名に関連した“症状・所見”番号を有害事象(1)のページより選択し記入して下さい。(例:a,b,c)

⑦ A この事象が治験薬の初回投与前に発現した場合

治験薬の初回投与後もこの事象が継続し、さらに程度が悪化しましたか?

☐Y はい

☐N いいえ

⑦ B この事象が治験薬の初回投与後に発現した場合

治験薬の初回投与前もこの状態が存在しましたか?

☐Y はい

☐N いいえ

“はい”の場合、初回投与後さらに程度が悪化しましたか?

☐Y はい

☐N いいえ

<⑧処置>

A. 治験薬の投与 (単一選択)

有害事象を軽減するために行った治験薬に対する処置を下記の中から選択して下さい。

- 1 ☐変更なし
- 2 ☐増量
- 3 ☐減量
- 4 ☐一時休薬後再開、再発なし
- 5 ☐一時休薬後再開、同一症状再発
- 6 ☐一時休薬後再開、他の症状発現
- 7 ☐有害事象のため中止
- 8 ☐他の理由により完全に中止
- 99 ☐その他 (投与終了など)

B. 対症療法の有無

有害事象に対する処置を行いましたか?

☐Y あり

☐N なし

→薬剤使用: ☐N なし

☐Y あり

(※5ページの併用薬剤に記入して下さい。)

→その他: ☐N なし

☐Y あり

(※4ページの併用療法に記入して下さい。)

<⑧重篤度判定> ※この有害事象が下記の項目に該当しなければ“重篤でない”、該当する項目が1つでもあれば“重篤である”と判定し、その項目をチェックしてください。(複数選択可)

☐N 重篤でない / ☐Y 重篤である

☐Y 死亡に至るもの

☐Y 生命を脅かすもの

☐Y 治療のため入院または入院期間の延長が必要なもの

☐Y 永続的若しくは顕著な障害、機能不全に陥るもの

☐Y 先天異常を来すもの ☐Y その他の重大な医学的事象

<⑩治験薬との因果関係>

“治験薬との因果関係の判定基準”を参考にして下記の中より選択して下さい。



(単一選択)

- 1 ☐明らかに関連あり
- 2 ☐多分関連あり
- 3 ☐関連あるかもしれない
- 4 ☐関連不明
- 5 ☐関連なし

(※判定理由は⑩コメントに記入して下さい。)

→“関連なし”とした場合、その理由を下記の中より選択して下さい。

1 ☐原疾患/合併症

2 ☐併用薬の可能性

(5ページの併用薬剤番号を記入して下さい。)

薬剤名 No. _____

3 ☐試験方法に直接関連

99 ☐他の明らかまたは考えられる原因

(※詳細は⑩コメントに記入して下さい。)

<コメント>

訂正追記記録

治験責任医師名	(記名・捺印または署名) 印
治験分担医師名	(記名・捺印または署名) 印
	(記名・捺印または署名) 印
	(記名・捺印または署名) 印
症例報告書 訂正・追記年月日	年 月 日 (記名・捺印または署名) 印
症例報告書 訂正・追記年月日	年 月 日 (記名・捺印または署名) 印
症例報告書 訂正・追記年月日	年 月 日 (記名・捺印または署名) 印
症例報告書 訂正・追記年月日	年 月 日 (記名・捺印または署名) 印
症例報告書 訂正・追記年月日	年 月 日 (記名・捺印または署名) 印
症例報告書 訂正・追記年月日	年 月 日 (記名・捺印または署名) 印

治験実施計画書番号：JSC ○○○○○

作成年月日：X年 X月 X日