

会員各位

日本化学療法学会では小児科領域 抗菌薬感受性・臨床評価検討委員会を設け、小児科領域の臨床試験に用いられてきた「小児科領域抗菌薬臨床試験の判定基準」の改訂作業を行い、(案)として昨年5月に学会誌に発表し会員のご意見を伺ってまいりました。

昨年12月31日の期限までに寄せられたご意見をもとに最終案としてここに掲載させていただきます。

小児科領域 抗菌薬感受性・臨床評価検討委員会
委員長 砂川 慶介

日本化学療法学会 小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準

日本化学療法学会「小児科領域 抗菌薬感受性・臨床評価委員会」委員
砂川慶介**, 岩井直一, 豊永義清, 阪田保隆, 春田恒和, 佐藤吉壮, 桑原雅明 (**委員長)

「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」作成委員会委員
藤井良知**, 小林 裕・西村忠史・砂川慶介*・岩田 敏*・目黒英典*・豊永義清*・秋田博伸*・久野邦義・
岩井直一・本廣 孝・新納憲司 (**委員長, *常任委員)

作成の趣旨ならびに経過

抗菌薬の臨床試験を多施設共同研究で行う場合には、個人差をなくするため一定の判定基準に従って行われることが結論の正確性を高めるための基本的条件である。

特に治験薬有効性判定の基本である臨床効果および細菌学的効果の判定基準ならびに安全性判定の基本である副作用、臨床検査値異常の判定基準を中心として「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準(初版)¹⁾」を作成し1993年以後の試験は本基準によることとし所期の成果をあげてきた。

1998年に記載事項の個人的な解釈の差を避けるため語句の体裁を整え、また感染症重症度の一部に改変を加え第2版²⁾を作成した。

この度日本化学療法学会の事業として「小児科領域 抗菌薬感受性・臨床評価委員会」を設置し、小児科領域の「臨床試験判定基準」を作成することになった。

従来の臨床試験の臨床評価との整合性を考慮して、この「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」を基にして、委員会においてその運用上の問題点・改良すべき事項の有無を検討した。

臨床経過から、判定を一般細菌感染症と別途扱う必要があると考えた百日咳、化膿性髄膜炎は付録として独立した判定基準を作成して添付した。

本基準は完璧のものとは言い難く、今後医学の進歩や臨床試験の国際化に伴い改変の必要があると考えている。

- 1) 藤井良知, 他: 小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準(初版)。Jap. J. Antibiotics. 46: 411~420, 1993
- 2) 藤井良知, 他: 小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準(改訂第二版)。Jap. J. Antibiotics. 51: 709~719, 1998

目 次

I. 目 的	145
II. 判定基準	145
1. 重症度	145
2. 臨床効果判定	146
3. 細菌学的効果判定	147
4. 安全性判定	147
5. 有害事象	147
6. 服用性	150
7. 成績集計	150
付録 1. 百日咳の臨床効果判定基準	150
付録 2. 化膿性髄膜炎の臨床効果判定基準	151

I. 目 的

本基準は新抗菌薬の臨床試験を多施設共同研究として行う場合に、小児科領域の特殊性ならびに現段階における各施設の水準を考慮したうえで、データの判定につき生じやすい施設間の差を出来る限り除いて、正しい結論を誤ることがないように定めたものであり、また共同研究参加者にはその順守を求めるものである。

II. 判定基準

1. 重症度

基礎疾患、合併症、原因菌、年齢、外科的処置の必要性などを考慮して、次の表およびその脚注を参考にして判定する。

	軽 症	中 等 症	重 症
上気道炎 気管支炎 中耳炎 ¹⁾	◎	発熱・炎症反応 全身状態不良	
肺 炎 ²⁾ 膿 胸 ³⁾	臨床症状・検査所見が軽い	◎	呼吸困難・チアノーゼなど ◎
尿路感染症 ⁴⁾	◎	基礎疾患・耐性菌 発熱・炎症反応	
皮膚軟部組織感染症 ⁵⁾	◎	範囲・大きさ 発熱・炎症反応	熱傷
腸管感染症 ⁶⁾	◎	下痢頻回・膿粘血便・脱水	循環不全・意識障害
敗血症 ⁷⁾			◎
化膿性髄膜炎 ⁸⁾			◎
骨髄炎 ⁹⁾			◎
百日咳 ¹⁰⁾	Whoopを伴わず、咳嗽が軽い	◎	無呼吸・チアノーゼ・けいれん

◎:全例または大部分の症例が該当する重症度を示す。

付記

- 1) 上気道炎, 気管支炎, 中耳炎は軽症とするが, 高熱が長期(4日以上)続く場合, CRP高値(10 mg/dL以上), 白血球数増多(15,000/ μ L以上)のうち2つ以上ある症例, 全身状態が不良と考えられる症例は中等症とする。
猩紅熱については上気道炎と同じ考えとするが, 発疹の程度ならびに性状も考慮して判断する。
喉頭炎については呼吸困難がある症例は中等症とする。ただし, 喉頭蓋炎は重症とし, 呼吸困難, 全身状態が比較的軽い症例は中等症とする。
- 2) 細菌性肺炎は中等症とするが, 全身状態をはじめとする臨床症状や検査所見が比較的軽く外来治療が適当な症例は軽症に, 呼吸困難, チアノーゼがあるなど全身状態が不良の場合には重症とする。
- 3) 膿胸は全例重症とする。
- 4) 尿路感染症は軽症とするが, 尿路に奇形や変形が認められる症例, 6カ月以下の乳児, あるいは上記1)の下線に該当する症例についてはいずれも中等症とする。
- 5) 皮膚軟部組織感染症は軽症とするが, 上記1)の下線に該当し, 膿瘍の大きさや炎症部位の範囲が広い例, あるいは経口薬による治療が困難な症例は中等症とする。なお, 広範囲の熱傷に伴う感染は重症とする。
- 6) 腸管感染症は軽症とするが, 下痢の回数が頻回である症例, 膿粘血便がある症例, 脱水がある症例, 入院が必要な症例は中等症とする。なお, 脱水による循環不全や意識障害などがあれば重症とする。
- 7) 一過性の菌血症と考えられる症例を除き, 敗血症は全例重症とする。菌が検出されない症例は敗血症の疑いとして別に扱い, 臨床症状から重症度を判定する。
- 8) 化膿性髄膜炎は全例重症とする。
- 9) 骨髄炎は全例重症とする。
- 10) 百日咳は中等症とするが, 咳嗽が Whoop を伴わず顔を赤くする程度の症例は軽症, 無呼吸, チアノーゼ, けいれんなどを伴う症例, および肺炎合併例, 1歳未満の症例は重症とする。

2. 臨床効果判定

主要症状の推移をもとに, 原則として次の基準で判定する。[] 内は重症例ならびに腸管感染症, 伝染性膿痂疹の場合を示す。

著効: 主要症状が投薬開始日を0日として開始後1日 [3日] 以内に明らかな改善傾向 (解熱は37°C台) を示し, 3日 [5日] 以内にほとんど消失した場合

有効: 主要症状が投薬開始日を0日として開始後3日 [5日] 以内に明らかな改善傾向 (解熱は37°C台) を示し, 5日 [7日] 以内にほとんど消失した場合

やや有効: 主要症状が改善したが, 改善が有効に定めた日数以上を要した場合

無効: 投薬開始後主要症状が改善しないか, または悪化した場合

*ただし, 中耳炎, 皮膚軟部組織感染症で投薬開始後切開・排膿を加えた場合は, 判定を1段階下げることとする。効果判定の際に全身状態ならびに以下の観察項目, 検査, 身体的検査所見を参考にする。

疾患	観察項目	検査項目
呼吸器感染症 上気道炎 下気道炎	体温 咽頭・鼓膜所見 呼吸困難の有無* 体温 呼吸困難の有無 咳嗽	炎症反応 細菌検査 炎症反応 胸部X線 細菌検査
尿路感染症	体温 頻尿 排尿痛	炎症反応 尿検査 細菌検査
腸管感染症	体温 下痢の性状・回数 脱水状態の有無	炎症反応 細菌検査
皮膚軟部組織感染症	体温 局所所見	炎症反応 細菌検査
敗血症	体温 全身状態	炎症反応 細菌検査

*: 喉頭炎, 喉頭蓋炎の場合は観察項目に加える。

なお, 百日咳, 化膿性髄膜炎の判定基準は付録を参照。

3. 細菌学的効果判定

治療前の検出菌（原因菌）が投薬中から投薬終了以後3日*までに陰性化すれば消失とする。減少とは半定量（3+, 2+, +, ±, -の5段階評価）で2段階の減少、定量で1/100以下に減少した場合をいう。

*ただし、終了以後3日目が休日等で検査できない場合は、4日目の検査結果を採用する。耐性菌は扱いを別途検討する。

臨床症状の改善と共に病巣が消失して検体が得られにくくなる疾患（膿瘍、胸膜炎、中耳炎など）では臨床的治癒をもって菌消失とみなし、判定記入欄に膿消失などと付記する。

原因菌の検出は以下の部位とする。

扁桃炎→扁桃

咽頭炎→中咽頭

中耳炎→穿刺液，（上咽頭・後鼻腔，耳漏）

気管支炎，肺炎→喀痰，（上咽頭）

（ ）内は採取条件によって採用する。

4. 安全性判定

後に述べる有害事象を総括して、担当医の判断により次の4段階で判定する。

1) 安全である

有害臨床症状・臨床検査値異常変動なし。

2) ほぼ安全である

有害臨床症状・臨床検査値異常変動を認めたが、無処置で投薬継続可能な程度。

3) 安全性に問題がある

有害臨床症状・臨床検査値異常変動を認め、試験薬剤の減量あるいは対症療法などを必要としたが、投薬継続可能な程度。

4) 安全でない

有害臨床症状・臨床検査値異常変動を認め、試験薬剤の投薬中止が必要であった、または中止すべきであった。

5. 有害事象

因果関係の有無に拘わらず、被験者にとって有害と考えられる臨床症状・所見、臨床検査値異常変動等を「有害事象」とする。「有害事象」のうち薬剤との因果関係が否定出来ないものを広義の「副作用」として扱う。

(1) 有害臨床症状

有害臨床症状の因果関係については担当医の判断に原則として委ねるが、施設間でばらつきのある下痢・軟便に関しては以下の基準を参考にする。

●下痢・軟便の取扱いについて

1) 水様便および泥状便を下痢，無形軟便を軟便とし，有形軟便は副作用としない。ただし，投薬前に比べ便性に変化のみられないものは副作用としない。

2) 重症度は下記の基準を参考とする。

排便回数	1～5回	6～10回	11回以上
軟便	軽度	軽度	中等度
泥状便	軽度	中等度	中等度
水様便	中等度	重度	重度

3) 原則として便中ウイルス（ロタウイルスなど）をチェックし，陽性の場合には副作用としない。中等症以上では *Clostridium difficile* のトキシン抗原チェックが望ましい。

(2) 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動の判定を統一するために以下のように定める。

1) 臨床検査基準値

小児期 (生後1ヵ月~16歳未満)

血液検査	基準幅
赤血球数 ($10^4/\mu\text{L}$)	350~550
血色素量 (g/dL)	10~15
ヘマトクリット値 (%)	30~45
白血球数 ($10^3/\mu\text{L}$)	4~15
血小板数 ($10^4/\mu\text{L}$)	10~60
プロトロンビン時間 (秒)	10~15

生化学検査	基準幅	生化学検査	基準幅
AST (GOT) (IU)	5~50	BUN (mg/dL)	~20
AST (GPT) (IU)	5~35	血清クレアチニン (mg/dL)	0.2~1.2
γ -GTP (U)	~30	Na (mEq/L)	135~145
総ビリルビン (mg/dL)	0.1~1.1	K (mEq/L)	3.5~5.5
直接ビリルビン (mg/dL)	0~0.5	Cl (mEq/L)	100~110

*その他の検査項目の基準幅は設定しない。

2) 臨床検査値異常変動の採択基準

基礎疾患、合併症などを勘案したうえで、原則として下記のごとく日本化学療法学会の基準案 (Chemotherapy 39, 687, 1991) に準じて判定する。

i) 変動係数の比較的大きいとされている AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTP, 総ビリルビン, BUN, 血清クレアチニンについては,

a) 正常値 (投薬前) → 異常値 (投薬後)

投薬後の値が基準幅上限の 120% 以上を異常変動とする。

b) 異常値 → 異常値

投薬後の値が前値の 200% 以上を一応の基準として異常変動とする。

ii) 上記 i) 以外の項目については,

a) 正常値 → 異常値

投薬後の値が前値の 120% 以上を異常変動とする (例: 赤血球数, ヘモグロビン)。

b) 異常値 → 異常値

投薬後の値が前値の 200% 以上の異常変動を一応の基準とする (200% 以内のものを採用することもある)。

c) 以下の検査項目については下記の数値を異常とする。

好酸球数: 10% 以上 (アレルギー性疾患合併例は除外する)

好中球数: 実測値として $500/\mu\text{L}$ 未満

血小板数: 10 万/ μL 未満, 70 万/ μL 以上

プロトロンビン時間: 10 秒未満, 16 秒以上

尿沈渣赤血球: 10/hpf 以上

尿蛋白: 2 段階以上の陽性化 (± は - として取り扱う)

例: (-) → (2+), (+) → (3+)

iii) 検査時期と採択基準

投薬開始前，終了時の検査が共に行われた症例について判定を行う。

投薬開始前の検査がなく，投薬途中の検査がある場合は下図のように取扱う。

投薬開始前 ¹⁾	投薬途中 ²⁾	投薬終了時 ³⁾	
未検査	○	○ ●	採用 採用
未検査	●	○ ●	判定外症例 判定外症例 ⁴⁾

○:正常 ●:異常

¹⁾投薬開始日の臨床検査がなされていない場合には，原則として投薬開始前48時間以内に行われた検査は他の抗菌薬が使用されていない限り採用

²⁾投薬中の臨床検査成績は，治験薬の投薬開始日を0日として3日以降の検査の場合に採用

³⁾投薬終了日の検査がなされていない場合には，投薬終了日を0日として3日以内の検査は他の抗菌薬が使用されていない限り採用。また，投薬終了後3日目が休日等で検査ができない場合は，4日目の検査結果を採用

⁴⁾更に2倍以上の異常を示した場合は異常化例として採用

iv) 有害臨床症状の程度

試験薬剤の投薬中止の判断は治験担当医師間で必ずしも一致しないが，異常の程度は原則として下記の表に基づいて判定する。

試験薬剤の投与	異常反応に対する処置			
	無	有		
		1	2	3
継続・終了	軽度	軽度	中等度	重度
異常反応のため中止	中等度	中等度		重度

1: 治療期間3日以内（健胃酸など）。

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。

(3) 有害事象の薬剤との因果関係判定

1) 有害臨床症状の因果関係

i) 明らかに関係あり

同類の薬剤による同種の有害臨床症状の既往，皮内反応成績，再チャレンジしての発現などに該当する場合。

ii) 多分関係あり

投与中止で回復した場合または薬剤との関連を否定する根拠が乏しい場合。

iii) 関係あるかもしれない

他にも有害臨床症状の原因が考えられる場合。

iv) 関係なし

他に明らかに有害臨床症状と関係のある原因があり、全く薬剤との関連がないと考えられる場合。

2) 臨床検査値異常変動の因果関係

i) 明らかに関係あり

再チャレンジして陽性の場合。

ii) 多分関係あり

投薬中に検査値の異常変動（臨床検査基準値、臨床検査値異常変動の採択基準参照）が認められ、投薬中止で正常（基準値）になった場合。（投薬中止で正常に近い値に改善した場合には臨床経過と併せ判定する。）

iii) 関係あるかもしれない

薬剤との関連も考えられるが、否定する根拠もない場合。

血小板数は投薬中に異常があり、投薬中止で正常になっても iii) とする。

iv) 関係なし

他に明らかな原因が考えられ、全く薬剤との関連がないと考えられる場合。

6. 服用性（経口剤のみに適応）

経口剤の場合小児にとって服用性は重要な問題である。

服用性については以下のとおりに分類する。

1) 非常に飲みやすい

患者がよるこんで服用した場合。

2) 飲みやすい

問題なく全部服用した場合。

3) ふつう

時に服用をいやがったが全部服用可能の場合。

4) 飲みにくい

服用をいやがったが大部分服用できた場合。

5) 飲めない

服薬拒否や服用後毎回吐いてしまう場合。

6) 不明

ただしどの薬も服用拒否する児の場合には判定を保留しその旨ケースカードに記載する。

7. 成績集計

成績は原因菌を検出した A 群と、検出不能であった B 群に分けて集計する。

共同研究班としては A 群の成績を重視するが、臨床成績については B 群との間に有意差を認めない場合には、総数（A 群 + B 群）についての有効性も参考として採用する。

著効経過率：成人領域の著効率との混乱を避けるため、〔著効/著効 + 有効〕を著効経過率とする。

安全性・服用性については原因菌検出の有無に拘らず判定可能例すべてを採用し検討する。

付録 1. 百日咳の臨床効果判定基準

[診断基準]

百日咳が疑われるような咳嗽があり、以下の条件のうちいずれかを満足する症例。

1) 細菌学的に百日咳菌が証明されている。

2) ペア血清で百日咳凝集素価（流行株）が 4 倍以上の上昇を示す。

3) ワンポイント血清で百日咳凝集素価（流行株）が 40 倍以上を示す（ただしワクチン接種者は除く）。

なお、白血球数 15,000/ μ L 以上で、リンパ球が 70% 以上は有力な参考所見となる。

[臨床効果判定基準]

咳嗽発作などの主要症状の程度（1 回の発作の長さ、嘔吐・チアノーゼ・無呼吸の有無、睡眠障害の有無など）や回数、全身状態などの明らかな改善を目安に判定する。

判定基準は原則として以下のとおりとする。

著効：主要症状が投薬開始日を 0 日として開始後 7 日以内に改善した場合

有効：主要症状が投薬開始日を 0 日として開始後 8~14 日以内に改善した場合

やや有効: 主要症状が投薬開始日を0日として開始後15~28日以内に改善した場合

無効: 投薬開始後主要症状が改善しないか、または悪化した場合

注1) 臨床効果判定の対象とする症例は、発症後14病日以内の症例が望ましい。

注2) 細菌学的効果はできる限り検討する。

注3) 同胞間感染などでのカタル期症例の効果の判定については臨床症状の改善のみでなく、痙咳期への移行の有無も考慮し、細菌学的効果と併せて判定する。

付録2. 化膿性髄膜炎の臨床効果判定基準

[診断基準]

臨床症状（全身状態、髄膜刺激症状、大泉門膨隆、意識障害、けいれん、発熱など）があり、髄液中に多核白血球優位の細胞数増多、糖量減少（40 mg/dL 以下または血糖値の40% 以下）、又は蛋白増量が認められる症例で、以下の条件のいずれかを満足するもの。

- 1) 髄液培養にて菌陽性（血液培養陽性も重要な参考となる）。
- 2) 髄液の塗末標本で菌陽性または髄液の抗原陽性。

[臨床効果判定基準]

疾患の性格上細菌学的効果を重視して判定するが、菌の消失が確認できなかった場合または菌陰性の場合には臨床症状および髄液所見の改善により判定する。下記の(2)の場合、著効判定はなく、有効・やや有効・無効の3段階で判定する。

また、デキサメタゾンが使用された例については投与量、投与期間について記載する。

- (1) 髄液培養の菌が陽性で、菌の消失が確認されている場合

著効: 髄液中の菌が投薬開始日を0日として開始後1日以内に消失

有効: 髄液中の菌が投薬開始日を0日として開始後2日以上経た後に消失

無効: 髄液中の菌が投薬開始日を0日として開始後4日以上経ても存在

- (2) 髄液検査で菌が陽性であったが、菌の消失が確認できなかった場合*

有効: 投薬開始日を0日として開始後5日以内に主要症状の改善傾向がみられ、菌検査成績にかえて、髄液中の糖値が5日以内に40 mg/dL 以上または血糖値の40% 以上に達し、同時に髄液中の細胞数が10日以内に100 コ/ μ L 以下に減少

やや有効: 以上の期日を越えて改善が認められた

無効: 上記の改善が認められなかった

*塗末標本で菌陽性および抗原陽性の場合もこの範疇で判定する。