日本化学療法学会

特殊病態下感染症における抗菌薬治験の手引き作成委員会

I:重症・難治性呼吸器感染症

内科部会

二木 芳人 小田切繁樹 青木 信樹 松森 浩士 佐々木一尋

川崎医科大学 呼吸器内科 小田切呼吸器科クリニック 信楽園病院 内科 ファイザー製薬株式会社 開発薬事統括部 ファイザー製薬株式会社 第二薬事部

特殊病態下感染症における抗菌薬治験の手引き

各論1 重症・難治性呼吸器感染症 はじめに

呼吸器感染症は、わが国における抗菌薬開発治験の最中心感染症の一つであり、現在までにその臨床試験に関する一般指針¹⁾、具体的臨床評価法²⁾が本学会の抗菌薬臨床評価法制定委員会(呼吸器系委員会委員長:琉球大学 斎藤 厚教授)から示されており、さらに 2001 年には同じく本学会の抗菌薬臨床試験委員会(委員長:神戸大学 守殿貞夫教授)から、プロトコール作成³⁾、説明・同意文書の作成の原則⁴⁾、さらにはブリッジングスタディに対する学会の考え方⁵⁾なども示されている。特に抗菌薬臨床試験委員会から示されたプロトコール作成委員会呼吸器系委員会報告³⁾(委員長:琉球大学 斎藤 厚教授)では、具体的なプロトコール(臨床試験実施計画書と症例報告書)の作成に関する原則が詳細に示されており、これらによってわが国における呼吸器領域感染症に対する新規抗微生物薬の臨床試験の在り方や、実際の方法論に関する指針が明確に示されたものと考えてよい。

ただ、これらの指針はより明解な新規抗微生物薬そのものの評価を得るために、様々 な感染症治療に影響を与える因子を排除した条件を満足する症例のみを対象とした試 験に適用されるものである。したがって、感染症重症度が極めて重症の患者や重大な基 礎疾患や一定の臓器障害を有する患者、高齢者、あるいは特定の薬剤を服用中もしくは その併用を必要とする患者などは、その対象から除外されている。かかる配慮は、一つ には安全な臨床試験を保証する目的で、また、一つには臨床効果に未知数な部分のある 新薬の評価のためには妥当といえよう。しかし、一旦その治験薬が承認されて広く一般 臨床で使われる場合には、むしろ多くの患者は何らかのこれら臨床試験時には適応除外 項目とされた要因を有するものと考えられる。例えば臨床試験時に一般的に設けられる 制限の中に年齢の上限があるが、80 歳未満の対象群で実施された臨床試験で承認され た抗菌薬も、承認後は 100 歳の患者にも適用され、それらに対する有効性や安全性の評 価はそこで初めて行われることとなる。高度の肝・腎機能障害を有する患者も同様に、 通常の臨床試験では除外されるが、その臨床評価も市販後の比較的緩い基準に委ねられ る。これら現実の症例と臨床試験で評価される対象との乖離が時として問題を生じるこ とは幾つかの事例で明らかであり、より危険なのはそれらの危険性が認識すらされない 事があり得る点であろう。

昨今の様々な医療事情におけるニーズは、新規抗微生物薬に要求される諸点もより重症・難治例での優れた効果、より確実な安全性、さらには医療経済的な有用性などと大

きく変化しており、それらに応えるべく臨床試験で評価されるべき範囲や要因の拡大も必要であろう。本手引きでは、わが国の新規抗微生物薬の呼吸器領域での臨床試験で対象とされる肺炎と、慢性肺疾患の急性感染増悪の2疾患について、今後、検討が求められるであろう特殊病態を定義し、その各々の臨床試験のあり方に対する日本化学療法学会の基本的考え方を示したい。

呼吸器感染症領域での特殊病態

呼吸器感染症の治療を考える場合の特殊病態の幅は広く、多彩なものが含まれる。例 えば日本呼吸器学会の"成人院内肺炎診療の基本的考え方" 6) (院内肺炎ガイドライ ン)では、特殊病態下の院内肺炎として人工呼吸器装着管理下の肺炎(Ventilator associated pneumonia; VAP)、嚥下性肺炎および免疫能低下時(好中球減少、細胞性免 疫不全、液性免疫不全)の肺炎を定義しており、さらに、"成人市中肺炎診療の基本的 考え方""(市中肺炎ガイドライン)では特殊病態下の市中肺炎として、インフルエン ザ流行時や長期ステロイド投与下あるいは鳥類との接触時など8項目を取り上げてい る。一方、本学会と日本感染症学会が共同で作成した"抗菌薬使用の手引き"8)では、 市中肺炎については特殊病態の定義はないが、院内肺炎については同様に、特殊病態を 感染症重症度とは別に定義しており、その中には VAP、好中球減少下肺炎および嚥下性 肺炎の3つの病態をあげている。さらに慢性肺疾患の急性感染増悪では、やはり特殊病 態は定義されていないが、危険因子として年齢・病歴、患者病態、ステロイドの併用な どをあげ、これらを有するものを重症もしくは難治化の可能性があるものとして、患者 群別に反映させるようにしている。すなわち、病態・病型によってその感染症治療に影 響する要素が多少異なるとするスタンスであり、院内肺炎を除いては、特殊病態との定 義はなく、それぞれの病態は一般的にみられる要因の一つであると考えている。これは 一般臨床では当然の考え方である。

他方、臨床試験においては、先にも述べたように抗菌薬そのものの有効性や安全性を明確に評価するために、前述の考え方とは違った症例の選択がなされていると考えるべきである。したがって一般臨床では特殊と考えられないものも、いくつかそこからは除外されることとなる。表1には、最近実施されたある経口ニューキノロン系薬の細菌性肺炎に対する二重盲検群間比較試験での除外基準を示したが、表中にもあるようにそれぞれの項目の設定基準は①~⑦が薬効評価への影響、⑧~⑭が安全性の確保のためである。また、これ以外には、選択基準ですでに肺炎の臨床症状が不明確なものに加え、感染症重症の感染症および16歳未満の若年者と80歳超の高齢者が除外されている。さらに併用薬の規定もあり、ここではニューキノロン薬の特性を踏まえて安全性に対する配慮からいくつかの薬剤が禁止され、加えてステロイド薬やγーグロブリン製剤の併用な

どが臨床効果を左右する要因として禁止されている。

これらの除外あるいは禁止項目の設定は、通常の初期の臨床試験に際しては当然の処置と考えられるが、この試験は最終の第Ⅲ相二重盲検比較試験であり、この後にもこれら除外基準例に関する臨床試験は行われないままに承認申請に進むこととなる。また、これらの設定は広く第一次選択されるような広域抗菌薬の臨床試験では妥当であるが、最近では明らかに対象患者や疾患、あるいは原因菌を絞り込んだ狭域抗菌薬の開発も少なくない。さらに適応症追加の目的で新たな臨床試験が実施されることもあるが、そのような場合、このような一般的な治験計画に加えて、ターゲットとする特殊な病態での治験計画を追加する必要も生じてくるだろう。

以上を踏まえて、本手引きでは、表 2 にあげた項目を臨床試験で対象とすべき特殊病態として規定し、以下にその各々を解説する。なお、小児科領域の特殊病態については別に解説されるので、ここでは成人領域の呼吸器感染症に限定する。

1) 重症感染症および患者病態重篤な感染症

a)定義

重症感染症あるいは患者病態重篤な呼吸器感染症とは、単純に解釈すれば予後不良を強く予見させる感染症である。その各々は、本学会の抗菌薬臨床評価法制定委員会の報告書²⁾にすでに規定されており(表3・4)、学会としても重症感染症が直ちに臨床試験の適応外になるとは考えていない。これは注射用抗菌薬などでは当然の適用対象であり、単純な重症感染症をコントロールできないような注射用抗菌薬の存在意義は低いとも考えられる。ただ一つの問題は重症の定義であり、表3に示した学会の定義は臨床試験を実施する上での一つの目安と考えられるべきで、例えば最近相次いで公表されている国内外の市中肺炎のガイドラインをみても定義は様々である。わが国の呼吸器学会の市中肺炎ガイドライン⁷⁾では、本学会の重症度分類を1つの例として取り入れているが、表5に示した米国胸部医学会(ATS)のガイドライン⁹⁾では、むしろ感染症そのものの重症度ではなく、患者病態を反映したいわゆる重篤度分類での重度を意味するものとなっている。

しかし、肺炎の治療を考えてみれば、肺炎そのものがいかに重症であっても、基礎疾患や合併症など宿主側の危険因子がない場合、治療開始時期さえ逸しなければ、その治療は適切な抗菌薬療法のみで十分行えることも事実であり、これらは特殊病態と呼ぶには不適切な対象であるとも考えられる。したがって、感染症の重症化や難治化を予測させるような特定の基礎疾患、あるいはすでに患者病態不良を意味する様々な合併症の存在を包含して、一般の臨床試験で除外されているいわゆる患者病態が重篤であるものを特殊病態として把握するべきであろう。

b) 患者病態重篤の基準

すでに示したように市中肺炎の場合は ATS の基準⁹ や本学会の基準⁸ がある。また、これ以外には米国感染症学会(IDSA)がその市中肺炎ガイドライン¹⁰ の中で用いている Fine ら PORT study グループの開発した予後予測の法則¹¹⁾ を応用することも考えられる。これは、様々な患者病態や背景因子からスコアーを算出し、その点数に応じて患者を5群に分類し死亡率を予測し、治療方針をそれに応じて決定する方式である(図1・表6)。したがって感染重症度に加え患者の総括的な重篤度、重症化・難治化の予測までを含めたものと考えられる。この中で危険度の高いIV~V群あるいはV群のみを対象とするように臨床試験を計画すれば、比較的均一な患者集団も得られることとなるであろう。

他方、院内肺炎や慢性肺疾患の急性感染増悪では、この患者病態重篤のニュアンスは 当然市中肺炎とは異なる。肺炎に対する最近の臨床試験は、主に評価のしやすい市中肺 炎を対象としており、院内肺炎は原則的に何らかの基礎疾患を有する入院中の患者に発 症するものであるので、院内肺炎そのものが特殊病態下と考えることもできる。しかし、 院内肺炎といってもその重症度や難治度は宿主病態や原因菌によって様々であるので、 やはり何らかの規定を加える方が抗菌薬の特性評価には適切であろう。例えば ATS の院 内肺炎のガイドライン 12) では、重症院内肺炎を表7のように定義しているが、それ以 外には先にも述べた"抗菌薬使用の手引き"や呼吸器学会の"院内肺炎ガイドライ ン"の中での特殊病態のように、人工呼吸器装着下や好中球減少時などの特定の病態を 対象とすることも考えられる。しかし、この方式では評価される対象患者が限定されて しまうので、むしろ後述する耐性菌など特定の原因菌にターゲットを絞る、あるいは院 内肺炎でも重篤なものに限るなどの方式の方がより望ましいと考える。無論これらのい くつかを組み合わせて対象とする方式もあり得る。また、慢性肺疾患の急性感染増悪で は、やはり本学会の臨床評価法制定委員会の報告に、感染症重症度と患者病態から重篤 度を求める方式が規定²⁾されており(表8・9)、これを基準に重篤度の重いもの、す なわち従来の一般的な臨床試験での除外されていたものを特殊病態下感染症として対 象とすることもできる。実際に治験計画を立てるにあたっては、いずれの基準を用いて も構わないが、治験薬あるいは比較試験では対照薬も含めて、それらの特性に応じた対 象患者群をできる限り均一化して、客観的に評価できる基準を採用するべきである。

c) 試験デザイン

患者病態重篤な感染症を対象とする臨床試験の実施は、一般的な臨床試験によって一定以上の有効性や安全性が保証された時期、すなわち第Ⅲ相もしくは市販後に行われるべきことは当然である。また、そのような症例に治験薬を用いるためには、既存薬より高い何らかの有用性が、それ以前の臨床成績から予見されているべきである。もし、それらが得られなかった場合には、基礎的実験成績から何らかの優位性を強く期待させる要素、すなわち既存薬に比し格段に優れた抗菌活性、抗菌スペクトルや優れた病巣内移行性、あるいは安全性の検証された高用量投与の可能性など、が最低限必要である。ただし、既存の抗菌薬では満足すべき有効率や救命率が期待できないと考えられる場合、あるいは対象とする病態が稀なもので十分な症例を得るのに苦労する場合などはこの限りではない。その場合も安全性に関するある程度の保証はやはり必要であるが、死亡も予見される病態では、安全性も生命予後を改善するという大きなメリットと参酌(リスク・ベネフィット)を計っての判断が求められることは言うまでもない。

また、重篤な感染症では、いかに優れた治験薬でも、それのみで患者を治癒へと導くことは困難であり、当然種々の補助療法や支持療法が必要となる。したがって、併用する各種治療薬や治療法での制限を厳しくすることは、安全性面が配慮される場合を除き好ましい事ではなく、時には他の抗菌薬の併用すら認められることがあってもよい。ただしこの場合、当該治験薬の適正な評価ができるように治療開始時期は同時としない、などの工夫は可能な限り必要である。

d) 効果判定

治験薬の有効性判定基準は、臨床評価法制定委員会報告の基準や、それぞれのガイドラインなどに示してある基準のいずれを用いてもよいが、対象患者の規定・選択に際して採用したものと同一のソースを用いることが好ましい。それぞれに一貫したポリシーがあると考えられるからである。しかし、それぞれの治験計画や目的に応じてその基準を部分的に変更することは容認される。

ただし注意すべきことは、このような重篤な感染症を対象とする試験では、当然試験中もしくは試験終了後早期に死亡症例が出ることが避けられない点である。欧米では従来の標準的な治療法と比較して、死亡率がどれだけ減少したかを主要評価項目とする臨床試験も珍しくはない。無論、これらの多くは承認後に第IV相として実施されているが、現在満足すべき治療薬や治療法のない感染症については、開発の主目標として承認前の臨床試験が行われる例もある。より優れた抗菌薬を開発し、臨床応用を可能とするためには、今後わが国でもこのような臨床試験も必要となるであろう。しかし、このような新しい治療法を試験する必要性の認識が低いわが国では、死亡症例への対策として、患

者あるいはその家族への十分なインフォームドコンセントや事前の規制当局との慎重 な打ち合わせと了解が重要となる。

最後に、ある程度の死亡例を覚悟するような試験であっても、明らかに救命の見込みのない症例を対象とすることは好ましくない。例えば癌末期や慢性呼吸不全患者の終末肺炎、多臓器不全に併発した肺炎などである。したがって、これらを除外するための基準を明確に設定しておくことも、困難な臨床試験からより多くの意義ある結果を得るためには、是非とも必要と考えられる。

2) 高齢者における感染症

a) 意義と試験対象

呼吸器感染症はむしろ高齢者で頻度が高く、かつ、より重症・難治化の傾向もあると考えてよい。さらに高齢者では代謝機能の低下、低体重、様々な基礎疾患の存在などが、副作用発現のリスクを高めていると考えられる。したがって、より優れた安全な新規抗微生物薬が求められるのは、むしろ高齢者の方であると言える。しかし、他方このような効果、安全性面で抗菌薬の臨床効果に影響を及ぼす要因を有する高齢者は、基本的な臨床試験では対象から除外される傾向がある。最近のわが国における呼吸器感染症を対象とする臨床試験プロトコールでは、前項で示した例でもわかるように、79歳を対象の上限としているものが多い。しかし、この制限年齢は、女性での平均寿命にも満たないもので、果たしてこれで十分な評価と言ってよいかは疑問である。

最近の我々の経験でも、実際の臨床ではこの 79 歳以下の選択基準のために臨床試験に組み込めない症例は必ずしも少なくない。このことは冒頭でも述べたように、臨床試験で評価される症例が現実の臨床例と乖離していることを示すもので、片手落ちと言われても仕方がない。欧米では既にこのような臨床試験における年齢制限を設けていない場合が多い。わが国においても、より実態に即した新規抗微生物薬の評価のためには、高齢者を対象とした臨床試験を行う必要があるであろう。

b) 試験デザイン

高齢者を対象とした臨床試験を行う場合には、現行の一般臨床試験において除外基準から年齢上限を排除し高齢者をも対象にするという考え方と、高齢者のみを対象とした特別の臨床試験を実施するという考え方、の2通りが考えられる。ただし年齢上限を排除した場合には、一般に現行の臨床試験成績に比べて臨床効果や安全性の評価が劣る結果が得られる可能性が高いことを認識しておく必要がある。年齢・背景因子別に層別解析を実施することでこの点は概ね解決できるが、より適正な評価のためには高齢者における臨床薬理試験の追加や、高齢者の参画にかかわるプロトコールの部分的変更が必要となるであろう。

抗菌薬が使用される年齢層の実態に鑑みて、より積極的に高齢者のみを対象とした試験を実施する場合は、対象、すなわち高齢者の年齢を何歳以上とするかも問題であろう。一般の臨床試験では79歳までが評価されるので、80歳以上を対象とすればよいとも考えられるが、これは除外基準としての設定であるので、むしろ高齢者として全体を評価する場合、65歳以上あるいは70歳以上として、全体の幅を広げる方がよいと考えられる。更に可能であれば(症例が十分確保できれば)、各々の年代別に層別解析を行うようにすれば、上限の設定は不要であろう。むしろ100歳を越えるような超高齢者では、他の除外基準や担当医の現場での判断で、対象から除かれる事となると思われるので、やはり一律に年齢で除外する方式は好ましくないと考えている。

また、高齢者の呼吸器感染症はしばしば重症・難治化し、合併症の併発も少なくないことはすでに述べたが、高齢者を特殊病態と考えて行われる試験では、その他の特殊病態が併存しないことが望ましい。すなわち、重症あるいは重篤な感染症、明らかな臓器障害、感染症の発症や経過に影響する治療薬や治療法など、通常の臨床試験で除外基準とされる項目は、同様に高齢者の試験でも除外項目とし、純粋な高齢者における臨床評価ができるものを対象とすべきである。

逆に、前項で述べた重篤な感染症の試験に際しても、同様に複数の特殊病態が存在することは抗菌薬評価上望ましくないので、80歳以上の症例は原則として除外されるべきである。

高齢者の呼吸器感染症に対する試験で評価されるべき項目は、一般的な有効性および安全性はもとより、低体重や代謝機能の潜在的低下を勘案しての至適用法・用量の評価も重要である。例えば現在わが国での高齢者への抗菌薬の用法・用量の設定は、十分に高齢者の特性を反映したものにはなっておらず、若年成人のそれと同様である。高齢者の特殊性を考慮した場合、それらは小児同様に体重や排泄機能などから一人一人の患者で個別に決定されるべきもので、特に用量相関性に有効性や安全性が変化すると考えられる薬剤では当然のことである。したがって、これらの設定根拠が得られるような治験デザインが考えられるべきであろう。そのためには高齢者を対象とする臨床薬理試験が求められることとなる。しかし、高齢者を対象とする臨床薬理試験を早期に実施することは我が国の現状では難しいと考えられるので、これらの試験は第Ⅲ相の一般臨床試験において population pharmacokinetics (PPK) の手法などを用いて実施されることが現実的である。臨床薬理試験が行われ、更にその他の基礎的検討成績などから至適の用法・用量が推測できる場合には、高齢者を対象とした用量検討試験の実施は不要であるが、対象症例の年齢・体重別の代謝・排泄機能などの背景因子の詳細な検討は必要であるう。

また、対象疾患についても肺炎と慢性肺疾患の急性感染増悪などいくつかのものが考

えられるが、高齢者感染症の特殊性とそこでの抗菌薬の有用性・安全性、さらには上記の体内動態から検証される適正投与法などは、いずれも市中肺炎で臨床試験を行うことで評価できるので、対象疾患は市中肺炎のみでよいと考える。

3) 臓器障害時の感染症

一般の臨床試験では、高度の肝・腎障害を有する患者はその適応から除外されている。これは体内動態に及ぼす影響や安全性、更には有効性全体に関わる問題となるので、一般臨床試験では当然の対応であろう。しかし、そのような患者についても、他の特殊病態下の患者と同様、承認後は特別な安全性などの理由がない限り、新薬が一般の感染症患者と同じように種々の臓器障害を持つ患者にも用いられることとなる。これらについて通常は申請前に小規模な障害者を対象とする臨床薬理試験が実施され、それに基づいて各々の機能障害レベルに応じた用法・用量の調整が示唆されることとなっているが、その表現は"〇〇機能の障害の程度に応じて適宜増減の事"あるいは"慎重に投与"などと、極めてあいまいな表現に留まっているが、より詳細にその増減の方法論や根拠が示されるべきであろう。

しかし、承認前の臨床試験において、これらに明解に答えるだけの成績を集積することは、現在のわが国の治験環境からは困難である。したがって、特別の理由のない限り、現時点では現行の小規模の臨床薬理試験とそれに付随する安全性の評価をもって、承認前のデータとしては十分と考えたい。しかしながら、透析患者や高齢者の腎機能低下患者での相次ぐ痙攣誘発例が報告された注射用セフェム系薬の事例や、肝機能障害者で発現した原因不明の肝壊死・肝不全に進展したニューキノロン系薬の例などがごく最近でもみられるので、これら臓器障害時の新薬の使用については、市販後臨床試験・特別調査での検証実施もしくは一般の市販後調査における監視を格段と強化して評価することを提起したい。その結果に基づいてこれら特殊病態下での適正な使用法が明確に示されるべきで、それは必ずしも承認の時期と一致する必要はないであろう。ただし、特別の配慮を必要とするもの、すなわち特定の臓器障害患者に対してさらにその障害を悪化させる可能性のある薬剤、代謝・排泄に未知の要素がある薬剤、特定の臓器障害患者を試験対象とする薬剤などでは、これら障害者に対する試験が申請前に必ず実施されなければならないことは当然である。

肝・腎機能障害以外に、開発治験時に注意すべき臓器障害としては、経口薬の吸収性あるいは服薬そのものに影響する胃・腸切除術後患者、中枢神経疾患などに伴う燕下障害患者、ニューキノロン系薬やマクロライド系薬で危険な不整脈の出やすい心臓伝導障害患者などがある。これらについては、通常は臓器障害とは別の除外基準で落とされることが多いが、それぞれの抗菌薬の特性あるいは開発の目的に応じて、どのような相で

どのような臨床試験を実施するべきかを検討しなければならない。

4)特定の原因菌による感染症

a) 試験の意義、必要性

ある特定の原因菌による呼吸器感染症を、特殊病態下感染症として考えることには議論もあるが、現行の一般臨床試験が、原則として幅広い適応菌種や適応症の獲得を意図する広域抗菌薬の開発を目的としてデザインされている点を考えれば、特殊な試験と考えて良いであろう。無論、広域抗菌薬の一つのターゲットとして特定の原因菌をその開発目標の中に含むものでは、特別の試験デザインの必要はないこととなる。しかし、近年は呼吸器感染症領域でもさまざまな耐性菌の増加、新しい原因菌の認識などもあり、これらの全てが広域抗菌薬の一適応とならない場合も少なくない。したがって、狭域スペクトルの、また、特定の疾病(感染症)だけをターゲットに開発される抗菌薬も珍しくはなくなっている。例えばオキサゾリジノン系抗菌薬のリネゾリドやストレプトグラミン系薬などは、VRE や MRSA のみをターゲットとした開発が進められており、更に多剤耐性肺炎球菌を中心に、市中肺炎のみの適応でよいとする開発中のニューキノロン系薬などもある。

したがって今後はわが国においても、より明確な意図を持って、より狭いターゲット での臨床試験も多くなるであろうが、これらは従来の臨床試験スタイルとは大きく異な ったものとなるべきと考えられる。

b) 試験デザイン

特定の原因菌による呼吸器感染症での治験薬の有用性を評価するためには、その菌が確実に原因菌である感染症例を一定数以上収集することが最も重要で、かつ困難な点である。比較的頻度の高い呼吸器感染症原因菌においてさえ、肺炎などの急性感染症では治験薬開始前に原因菌を確定することは、現在の技術では不可能である。したがって、応用できる全ての迅速診断や前医からの検査結果などを総合的に判断して、ターゲットの原因菌であることを想定した段階で、臨床試験に組み入れざるを得ないであろう。その場合、後日に判明した原因菌での的中率は、喀痰グラム染色、尿中抗原などが応用可能な肺炎球菌などでも約50%程度であろう。そのため、目標とする確定診断症例の約2~3倍の症例組み入れを覚悟しなければならないであろう。慢性肺疾患の急性感染増悪などの、日頃から感染増悪時や非感染時の培養検査が行われている可能性のある症例でも、必ずしも想定菌が目的の原因菌ではないことはしばしば経験される。また、これら慢性経過の症例では、複数菌感染も少なくないので、それに対する配慮も求められる。例えば狭域抗菌薬の試験では、この複数菌感染への対応として、目的とする原因菌に抗菌活性のない他の抗菌薬の併用が認められる。グラム陽性菌でのモノバクタム系やアミ

ノ配糖体系薬の併用などがその例である。

今後、比較試験などで対照薬があるような場合、対照薬の抗菌スペクトルや抗菌活性と、治験薬やその併用薬のそれを一致させることが困難なケースも予測されるが、そのような場合には、比較試験にこだわらず非盲検試験での評価を重視することもあり得るであろう。

狭域の抗菌薬といえども、通常の臨床試験の手続きは原則として必要であり、体内動態や安全性の評価は第Ⅰ~Ⅱ相において臨床薬理試験、探索的試験で十分に行われるべきである。その上で第Ⅲ相で検証的試験が行われるが、ただし、わが国においては対象とする感染症例が臨床試験実施時に未だ多くない場合には、海外のデータを積極的に利用すべきであろう。用量検討試験や第Ⅲ相の二重盲検比較試験などは、原因菌の頻度や重要性、あるいは治験薬の特殊性などに応じ、必ずしも必要とは考えない。

また、対象とする症例では、他の特殊病態の併存下での試験は避けられればそれに越 したことはないが、やはり原因菌の特殊性から、いくつかの他の特殊病態の併存が避け られない例があるであろう。この場合にも他に有効な抗菌薬がないケースなどを除いて、 できるだけ患者の利益を優先したデザイン上の配慮が求められるし、十二分なインフォ ームドコンセントを得ておくことも重要であろう。

さらに、広域抗菌薬の臨床試験に際しても特定の病原菌感染症への有効性をその治験 薬の特性と考える場合は、やはり、それが的確に表現出来る試験デザインを考える必要 もあるであろう。

5) 併用薬(併用療法)を必要とする感染症

いくつかの併用薬が一般の臨床試験では禁止されている。一つは有効性の評価への影響を考えてであり、他の抗菌薬、ステロイド薬、鎮痛解熱薬、ドレナージなどの症状軽減のための処置などである。このうち、ステロイド薬の併用は最近多くの臨床試験で用法・用量の制限はあるものの、容認されるようになっている。原則的にはその局所使用や、比較的高用量の全身投与でも1カ月以上あるいは感染発症の2週間以上前から、同一の用法・用量で使用され続けており、試験中にもそれが変更されなければ問題はないと考えている。ただし、高用量(プレドニゾロン換算 30 mg超)の併用が必要な例は、むしろ重篤な基礎疾患などの他の理由で除外され得るべきであろう。また、抗菌薬の併用は無論問題だが、呼吸器感染症領域で最近一般化したマクロライド少量長期療法の併用の是非が時に問題となる。これも以前から用法・用量に変更なく続けられていたものであれば、その用量から抗菌薬としての作用はほとんど期待できないレベルなので、あえて中止をする必要はない。むしろ DPB など一部の慢性気道疾患患者では、その中止によって症状が悪化したりすることもあり、また、診療の現場ではそのような症例の感染

増悪時には、当然他の抗菌薬が併用で使われるので、現実に即した型での臨床試験として認められるべきであろう。ただし、少量とはいえ治験薬との間に相乗効果がないとは言えないので、明らかな相乗効果がないことを FIC index などから否定しておくべきである。また、同系統の抗菌薬や、類似の副作用を呈するような抗菌薬などの臨床試験に際しては、少量とはいえその併用には慎重であるべきで、一般の臨床試験では除外規準とする方がよい。鎮痛解熱薬も、ニューキノロン薬など一部の併用による相互作用が懸念されるものを除いて、現在では屯用のみの併用が容認されている。さらに、膿瘍などでドレナージなどの処置が必要とされる症例は、本来その処置が優先されるべきであり、治験薬との併用の場合は評価基準を別途設定してドレナージ下の抗菌薬療法として評価されるべきである³)。

今一つの併用薬の規制は、安全性を考慮してのものであり、ニューキノロン系薬やマクロライド系薬では種々の薬物相互作用が存在するために規制も多い。その他類似の副作用を有する薬剤同士の併用も禁止されるが、これらはいずれも患者利益優先のための当然の処置であり、これらを別に特殊病態下として、臨床試験を組む必要性も現時点ではないと考えられる。

このように考えてくると、併用薬・併用療法の制限に関しては、呼吸器感染症領域では漸く部分的に一般臨床試験において理解がすすみ、改善されるべき点は改善されつつあるようである。特殊病態下としてこの点を考えなければならないのは、むしろ前述の重症あるいは患者病態重篤の感染症であり、そこでも述べたようにそのような重篤な感染症での併用薬や併用療法の是非は、患者利益優先の観点からは一律に判断できるものではない。したがって試験ごとにその目的や特性から、その許容範囲が決められるべきであろう。

6) その他

その他、特殊病態下の呼吸器感染症として我々内科医が臨床で苦労するものとしては、妊娠・授乳中の女性の感染症、長期臥床中の患者での反復感染症、抗菌薬アレルギーの既往のある患者、それに一般細菌以外の特殊な病原微生物、例えば真菌やウィルス、非定型抗酸菌など、による感染症等々、枚挙にいとまがない。このうち、真菌感染症では近年新しい抗真菌薬の開発が相次いでおり、呼吸器真菌症はここでも主要感染症の一つとして各々に組み込まれている。それぞれの治験組織での独自のプロトコールが作成され臨床試験が進められているが、個々のプロトコールで多少の症例の診断・選択基準、あるいは判定基準に違いがあり、統一した学会レベルでのプロトコール作成案も必要と考えている。それ以外のウィルス、非定型抗酸菌などによる感染症に対しても、おそらく今後新しい治療薬の開発が現在よりも増えるものと考えられる。これらについても、

同様のものがあればわが国での試験はより効率よく進むであろう。これらは今後の本学 会の課題と考えたい。

また、それ以外の特殊病態については、現時点で抗菌薬単独臨床試験として取り組むには問題が多いように思われる。しかし、EBM が強く求められる昨今では、何らかの臨床試験による検証が全ての新しい治療法で要求されるようにもなっており、これらもいずれ各方面・他領域との共同研究などを介して、臨床試験として取り組まれる時代が来るであろう。

おわりに

以上、昨今の感染症とそれを取り囲むさまざまな環境の変化に応じて、日本化学療法 学会として、新たに取り組むべき内科領域の特殊病態下感染症および将来の課題をまと めた。

参考文献

- 1) 斎藤 厚他,日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会,呼吸器系委員会報告: 抗微生物薬の臨床評価に関する一般指針. Chemotherapy, 44:680-706, 1996
- 2) 斎藤 厚他,日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会,呼吸器系委員会報告:呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法. Chemotherapy, 45:762-778, 1997
- 3) 斎藤 厚他,日本化学療法学会抗菌薬臨床試験委員会,プロトコール作成委員会呼吸器系委員会報告: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.日本化学療法学会雑誌,49:670-754,2001
- 4)河野 茂他,日本化学療法学会抗菌薬臨床試験委員会,同意文書作成委員会報告書: 説明・同意文書(第一版).日本化学療法学会雑誌,49:983-987,2001
- 5) 砂川慶介他,日本化学療法学会抗菌薬臨床試験委員会,ブリッジング検討委員会報告:抗菌薬海外臨床データの利用とブリッジングスタディーに対する日本化学療法学会の考え方(第一版).日本化学療法学会雑誌,49:988-991,2001
- 6) 松島敏春他,日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会:成人 院内肺炎診療の基本的考え方.日本呼吸器学会,2002
- 7) 松島敏春他,日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会:成人市中肺炎診療の基本的考え方.日本呼吸器学会,2000
- 8) 二木芳人:呼吸器感染症.日本化学療法学会,日本感染症学会編,抗菌薬使用の手引き.協和企画,東京,2001,p56-75
- 9) Niederman MS et al: Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. Am J Crit Care Med, 163:1730-1754, 2001
- 10) Bartlett JG et al: Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis, 31:347-382, 2000
- 11) Fine MJ et al: A prediction rule to identify low risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med, 336:243-250, 1997
- 12) Campbell GD et al: Hospital-acquired pneumonia in adults; Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. Am J Respir Crit Care Med, 153:1711-1725, 1995

表1 ニューキノロン薬の臨床試験における除外基準

[薬効評価に及ぼす影響に対する配慮]

- ① 患者重篤度が重度と判定された症例
- ② 活動性肺結核の症例
- ③ PIE 症候群(肺好酸球浸潤症候群、肺好酸球増多症、好酸球性肺疾患) および その既往のある症例
- ④ 治験薬投与開始前に他の抗菌薬が投与され、既に症状が改善しつつある症例
- ⑤ 今回の感染エピソードに対して△△△(対照薬)が投与された症例
- ⑥ ○○○ (治験薬) の治験参加歴がある症例
- ⑦ 治験薬に非感受性の菌種による感染症であることが明らかで、効果が期待しが たい症例

[安全性に対する一般的配慮]

⑧ 肝機能あるいは腎機能の著しく低下している症例 なお、これらに該当するか否かは、治験責任医師又は治験分担医師が被験者の 状態を勘案し判断する。その判断に際しては、下記の検査数値を目安とする。

肝機能値: AST (GOT) 100 IU/L 以上又は ALT (GPT) 100 IU/L 以上 腎機能値: 血清クレアチニン 2.0 mg/dl 以上

- ⑨ 先天性または散発性の QTc 延長症候群を呈している症例
- ⑩ New York Heart Association 分類の第IV度(身体活動を制限して安静にしていても心不全症状や狭心症状が起こり、少しの身体活動によっても訴えが増強する)に該当する心疾患を有する症例
- ① キノロン系抗菌薬にアレルギーおよび重篤な副作用の既往のある症例
- ② てんかん等の痙攣性疾患またはこれらの既往のある症例
- ③ 妊婦あるいは妊娠している可能性のある症例、授乳中の症例
- → 過去3ヶ月以内に開発治験に組み入れられた症例
- (15) [その他]
- ⑩ 治験責任医師または治験分担医師が治験対象として不適当と判断した症例

【設定根拠】

- ①~⑦については過去に実施されている呼吸器感染症における臨床試験の報告、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試験実施計画書と症例報告書」および本剤のこれまでの治験実施計画書等を参考とし、薬効評価に及ぼす影響を排除するために設定した。
- ⑧~⑭について類薬の副作用報告および臨床試験における一般的な安全性確保を 目的として設定した。

表2 呼吸器感染症で対象と考えられる特殊病態

- 1. 重症感染症および患者病態重篤な症例*
- 2. 高齢者における感染症
- 3. 臓器障害(特に肝・腎機能低下)時の感染症
- 4. 特定の原因菌による感染症
- 5. 併用薬(併用療法)を必要とする感染症;他の抗菌薬、 ステロイド薬など
- 6. その他
- *:日本化学療法学会 抗菌薬臨床評価法制定委員会 呼吸器系委員会報告「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」の基準

表3 肺炎の感染症重症度*

	軽 症 (下記4項目中3項目以上満足)	中等症	重 症 (下記4項目中3項目以上満足)
体 温	< 37.5℃		≧ 38.6℃
胸部X線点数	< 4点	軽症と重症の いずれにも	≧ 6点
白血球数	$< 10,000/\text{mm}^3$	該当しない症例	\geq 20,000/mm 3
CRP	< 10mg/dl		$\geq 20 \text{mg/dl}$

^{*:}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」

表 4 肺炎の患者重篤度*

		感染症重症度 軽症 中等症 重症		
				重症
	無	軽 度	中等度	重 度
基礎疾患 合併症	軽 症	軽 度	中等度	重度
重症度	中等症	中等度	中等度	重度
	重 症	重 度	重 度	重度

*: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」

基礎疾患・合併症の重症度

軽 症: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 (たとえば、高血圧、高脂血症、軽度の肝機能障害など)

中等症:感染症の発症、経過に影響をおよぼす可能性があるが、とくに重大と 考えられないもの(たとえば、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: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(たとえば、膠原病、白血病、進行癌などの悪性疾患、うっ血性心不全、呼吸不全を伴う慢性気道疾患など)

表5 米国胸部疾患学会(ATS)の市中肺炎ガイドラインで示されている 重症肺炎の基準

入院時 30 回/分以上の呼吸数

Pa0。/ Fi0。 250mmHg 以下の重度の呼吸不全

人工呼吸器の適応

胸部 X 線上で両側もしくは多葉にわたる陰影および入院 48 時間以内に 50%以上の陰影増加

ショック状態(収縮期血圧 90mmHg 以下あるいは拡張期血圧 60mmHg 以下)

4時間以上にわたって血管収縮薬の投与が必要

時間尿 20mL 以下あるいは 4 時間での尿量 80mL 以下で、他の理由(尿量減少)がない。あるいは透析を必要とするもの

上記いずれか一項目以上に該当する場合、重症肺炎と判断する

A.W. 庄		研究結果		推奨される
危険度	点数	患者数	死亡率(%)	治療場所
I	点数なし	3,034	0. 1	外来
П	70 以下	5,778	0.6	外来
Ш	71~90	6.790	2.8	入院(短期)
IV	91~130	13,104	8. 2	入院
V	130 以上	9,333	29. 2	入院

表6 肺炎患者における危険度と死亡率

- 表7 米国胸部疾患学会(ATS)の市中肺炎ガイドラインで示されている 重症院内肺炎の基準
- 1. 集中治療室 (ICU) への収容
- 2. 動脈血酸素飽和度 90%以上を保つために 35%以上の酸素投与、もしくは 人工呼吸管理が必要な呼吸不全
- 3. 急速な胸部 X 線上の陰影増大、多葉にわたる肺炎、浸潤陰影内の空洞形成
- 4. 以下の証拠づけられる低血圧あるいは多臓器不全を伴う重症の敗血症の存在ショック状態(収縮期血圧 90mmHg 以下あるいは拡張期血圧 60mmHg 以下) 4時間以上にわたって血管収縮薬の投与が必要時間尿 20mL 以下あるいは 4時間での尿量 80mL 以下で、他の理由がない。 透析を必要とする急性腎不全

上記の一項目以上に該当する患者は重症肺炎と判断する

	軽 症 (下記項目全て満足)	中等症	重 症 (下記項目全て満足)
発 熱	<37.5℃	軽症と重症の	≧39°C
末消白血球数	$<$ 10,000/mm 3	いずれにも	\geq 15,000/mm 3
CRP	<5mg/dl	該当しない症例	≧10mg/dl

表8 慢性肺疾患の急性増悪の感染症重症度*

		感染症重症度		
		軽症 中等症 重症		
基礎疾患	軽 症	軽 度	中等度	重 度
合併症	中等症	中等度	中等度	重度
重症度	重症	重 度	重 度	重度

表 9 慢性肺疾患の急性増悪の患者重篤度*

*: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」

基礎疾患・合併症の重症度

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(たとえば軽度の高血 圧、高脂血症、肝機能障害)を有する場合

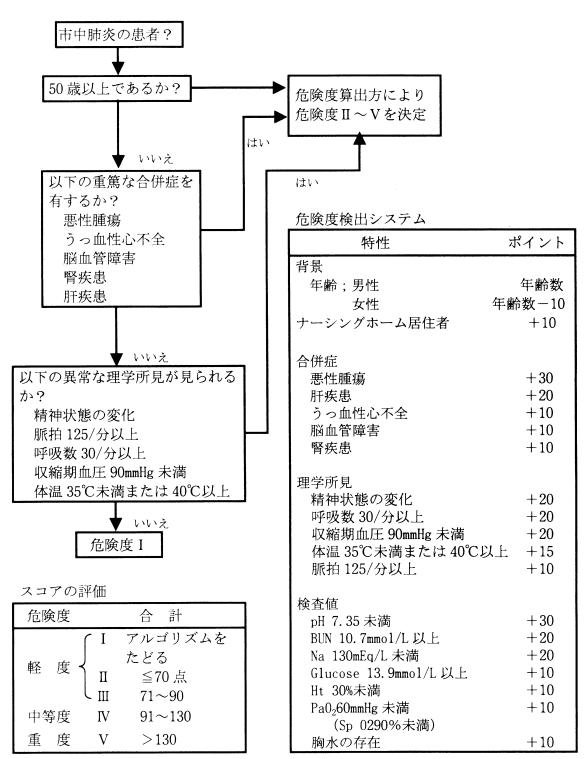
中等症:中等度の慢性肺疾患(H-J;Ⅱ~Ⅲ程度)や軽度(潜在性)の心不全または感染症の経過に特に重大と考えられない合併症(たとえばコントロールされた糖尿病や慢性腎炎など)を有する場合

重 症:呼吸不全を伴う慢性肺疾患(H-J; 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(たと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)を有する場合

^{*:}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」

図1 市中肺炎の患者リスクの評価法

アルゴリズム



日本化学療法学会 特殊病態下感染症における抗菌薬治験の手引き作成委員会

Ⅱ:好中球減少に伴う発熱

敗血症部会

長谷川廣文 近畿大学医学部 血液・腎臓・膠原病内科

斎藤 厚 琉球大学医学部 内科学第一

特殊病態下感染症における抗菌薬治験の手引き

各論 Febrile Neutropenia(好中球減少に伴う発熱) はじめに

わが国における抗菌薬の臨床評価の標準化は,1982年に発表され1987年に改定された「抗菌薬の適応の標準化に関する研究」に従って抗菌薬の臨床試験が行われてきた. さらに 1998年には、わが国での抗菌薬開発がより円滑に実施されるように従来のガイドラインの新薬開発上の問題点を解決し、かつ出来る限り海外のガイドラインとハーモナイズすべく、新しく「抗菌薬臨床評価のガイドライン」¹⁾が日本化学療法学会から示された. これに基づいて、呼吸器系領域や泌尿器系領域の一般感染症については、本学会の抗菌薬臨床試験委員会(委員長:神戸大学 守殿貞夫教授)から、より具体的なプロトコール(臨床試験実施計画書、症例報告書)が示されている²⁻³⁾.

これらのガイドラインでは、施行される臨床試験は治験対象となる抗菌薬の安全性の評価ならびに感染症に対する臨床効果の評価を明らかにすることが主たる目的であるために、感染症治療に影響を与える様識器障害を有する患者、感染症が極めて重症の患者、高齢者などは除外されている。しかし、その治験抗菌薬が一旦承認されて、広く一般の臨末で使用されるようになると、治験時には適応から除外されて患患者にひちの投与の機会が多くみられるようになる。例えば、血液疾患領域における急性白血病は、著明な好中球数の減少から重篤な感染症を合併し易からた起炎菌が同定されにくいことも多いことから、これまで臨床試験から除外されてきた代表的な疾患である。この合併する感染症に対して抗菌薬治療を最も必要とする疾患でもある。このため、血液疾患を取り扱う施設では、これまで一般感染症に対して独自に抗菌薬の治療方法を試みてきたのが現状である。

このような状況を考えると、血液疾患や担癌患者で抗腫瘍剤投与に伴って好中球数減少から引き起こされてくる重篤な合併感染症に対して、治験抗菌薬の臨床効果と安全性が正当に評価される臨床試験が今後ますます必要となってくる. 本手引きでは、血液疾患や担癌患者における

好中球減少に伴う発熱という特殊病態について定義し、その臨床試験の あり方に対する日本化学療法学会の基本的な考え方を示したい.

好中球減少に伴う感染症の特殊病態

血液疾患や担癌患者においては抗腫瘍剤の投与による好中球数の減少のために重篤な感染症を合併し易く、この感染症が死亡原因の最上位を占めることは広く認識されている.好中球数が1,000/μL未満に低下すると感染のリスクが上昇し、特に100/μL未満の患者ではおよそ10%が菌血症を発症する.この合併する感染症に対する治療方法の向上が患者の予後に大きな影響を与えるといっても過言ではない.これらの患者では、著明な好中球減少による炎症反応の鈍化のために、感染症を合併しても症状は発熱のみのことが多く感染症の評価が非常に困難であり、感染症に対して適切な治療を速やかに行わないと急速に死に至る可能性がある.また、この感染症の特徴は、好中球減少に伴う重篤性に加えて、原因菌不明例の多いことが挙げられる.このため、起炎菌の同定を待たず速やかに抗菌薬による治療の開始が必要になる.

欧米では、このような感染症 febrile neutropenia (好中球減少に伴う発熱)、またはその患者は febrile neutropenic patient (好中球減少に伴う発熱患者) として扱われて抗菌薬による治療がなされ、好中球減少に伴う発熱に関連する死亡率の低下が報告されている ⁴⁻⁸⁾. また米国感染症学会 (IDSA: Infectious Diseases Society of America) から、好中球減少に伴う発熱に対する抗菌薬の評価方法や治療方法についてのガイドラインも出されており ⁹⁻¹¹⁾、既に 56 か国 (表 1) で好中球減少に伴う発熱の疾患名での治療が承認されている。日本では 1998 年に、血液専門医および腫瘍専門医らにより日本の現状も考慮して、新しいガイドライン案「日本の好中球減少による発熱患者における抗菌薬使用に関するエビデンスに基づく勧告」が発表された ¹²⁾.

好中球減少に伴う発熱の有力起炎菌は、過去 20 年間にグラム陰性菌からグラム陽性菌に変移し、 *Streptococcus viridans* などの連鎖球菌、coagulase-negative staphylococci(CNS)、および *Staphylococcus aureus* が主要なグラム陽性起炎菌となっている. グラム陰性菌の中では、 *Escherichia coli*、 *Pseudomonas aeruginosa* および *Klebsiella pneumoniae* が優勢である. 真菌感染は二次感染と考えられることが多い. 起炎菌の変

化にはさまざまの因子が関連しており、その中には、長期にわたる留置 血管カテーテルの使用頻度の増加、抗癌剤投与に伴う口内炎発生率の増加、治療および予防のための抗菌剤投与に関係する細菌叢の変化などが 挙げられる.

好中球減少に伴う発熱患者の一次感染は、粘膜、歯周、口腔咽頭、呼吸器、および肛門周囲に起こりやすく、また留置血管カテーテルなどの血管アクセス装置は菌血症と関連する感染症部位として重要である.

1. 好中球減少に伴う発熱(Febrile Neutropenia)

1)定義

好中球減少に伴う発熱(Febrile Neutropenia)の定義について,2002年の IDSA のガイドラインでは 11)、①発熱:1回の口内温が ≥ 38.3 ℃または1時間以上 ≥ 38.0 ℃が続き,②好中球減少症:好中球数 $< 500/\mu$ L,あるいは好中球数が $< 1,000/\mu$ L であるがすぐに $< 500/\mu$ L になると予測される場合の 2 つを満たす場合と定義している.また,「日本の好中球減少による発熱患者における抗菌薬使用に関するエビデンスに基づく勧告」 12 では,①発熱:1回の口内温 ≥ 38.0 ℃(1回の腋窩温 ≥ 37.5 ℃),②好中球減少症:好中球数 $< 1,000/\mu$ L の 2 つを満たす場合と定義しており,欧米の定義とは条件が若干異なっている.日本化学療法学会としては既に本邦で検討開始されている血液専門医等により定義された基準にて検討する事を提言したい.

2)治験薬投与前評価項目

好中球減少に伴う発熱以外の発熱を除外するために、治験薬投与前に詳細な病歴調査と理学的検査を十分に行い、様々な評価を行うことが必要である。薬物、腫瘍、アレルギーになどに関連した発熱と認められた場合には対象疾患から除外し、咽頭、食道、肺、会陰部、皮膚および爪、眼、血管アクセス部など、注意深い感染部位の検索も必須である。検査は、血液培養2回以上、尿培養、全血球計算、肝機能検査、腎機能検査、胸部X線写真(などの画像診断)やC反応性蛋白(CRP)などを行う。この他、下痢患者では、便培養と Clostridium difficile 毒素も検索する。脳脊髄液検査については中枢神経系感染が疑われる場合のみ施行する。この他、発熱発症の時点で合併症に対するリスクを調べ、low risk

この他、発熱発症の時点で合併症に対するリスクを調べ、low risk 群/high risk 群に分類する. 判別方法は MASCC(The multinational

association for supportive care in cancer risk index)のスコアリング (表2)に準じてスコア化し,スコア 21 以上を low risk 群, 21 未満を high risk 群とする ¹³⁾.

3)除外感染症

治験薬の投与開始時に、既に感染部位のはっきりしている感染症(肺炎,髄膜炎,心内膜炎,尿路感染症,小腸炎,肝炎,骨髄炎,軟部組織感染症など)は除外するが、感染病巣部位のはっきりしない敗血症については対象とする.ただし、投与開始後、感染部位が判明した場合は、その時点で本試験は終了とし、適切な治療に切り替える.

この他, ウイルス感染, 真菌感染 (治験薬が抗真菌薬でない場合), マイコプラズマ感染, 原虫感染, リケッチア感染なども除外する必要がある.

2. 試験デザイン

好中球減少に伴う発熱を対象とする臨床試験の実施時期は、対象患者の背景因子を考慮する必要があり、当該治験薬の有効性や安全性が、一般感染症に対する臨床試験によって一定以上の評価が保証された時期である第Ⅲ相もしくは第Ⅳ相(市販後)に行われるべきである.また、これらの疾患で臨床試験を施行するには、当該治験薬の一般感染症に対する有効性や安全性の評価、基礎的実験成績などが、既存の抗菌薬に比べて同等以上の結果が証明されているか本疾患に特定の有用性が期待されるかの根拠が必要である.

試験デザインは一般的なガイドライン ^{1~3)}に従って行ない,試験に用いる治験薬の用法・用量は,一般の抗菌薬臨床評価ガイドラインで設定された範囲内とするが,実際の投与量は規定された最高投与量に通常は設定されるであろう.また投与期間については,治験薬の特性に応じて考慮するが最長投与期間は 14 日以内が適当である.

この他,好中球減少に伴う発熱に特有な問題を補うことが必要である.治験に影響を及ぼすと考えられる他の薬剤の併用は原則として避けるべきであるが,基礎となる白血病や癌疾患では様々な補助療法や支持療法が不可欠である.また,いかにすぐれた治験薬でも単独で十分な効果を得ることは困難なことが多いため,時には他の抗菌薬との併用が必要

になることがある.従って、これらの併用薬の使用を厳しく制限することは好ましくなく、一定に基準のもとに認めるべきである.ただしこの場合、当該治験薬の適正な評価が出来るように、治療時期を同時にしないための一定期間置いた後の併用とか、抗菌スペクトラムの異なる薬剤の併用は認めるなどの基準を前もって定めておくことが必要である.

一般臨床試験(open 試験)はこれらの患者での有効性、安全性に関する追加情報を得るために有用である。また、治療方法の比較のために、他の抗菌薬を対照とする比較試験を行うことが望ましいが、対象となる疾患の特殊性を考慮すると抗菌療法における Placebo の対照薬を用いた比較試験は本邦では特に倫理的に問題があるのでさけるべきである。

3. 試験薬の評価

試験薬の評価は有効性、安全性を加味した総合的評価でなされる.有効性の判定基準は一般の臨床試験の基準に準ずるが、好中球減少に伴う発熱の背景を考慮して基準を部分的に変更することは容認される.有効性の評価については、治験薬を治療計画に従い投与し、治験薬の特性に応じて3日~5日(72~120時間)後、臨床試験終了後(7~14日間投与終了後:EOT: end of treatment)あるいは治験薬の特性に応じて治験終了時から一定期間をおいたEOS(end of study)に判定する.

どの時点のどの評価項目を主要評価項目(primary end point)とするか 副次的評価項目(secondary end point)とするかは、試験開始前にあらかじめ決めておかなければならない.

なお同時に、①投与前後の好中球数、②起炎菌判明例と不明例(培養陽性例と培養陰性例)、③発熱発症時の low-risk 群と high-risk 群別、④前投与抗菌薬の有無、⑤年齢、⑥原疾患病期などを層別して評価する場合もあらかじめ明記しておく必要がある.

おわりに

以上,特殊病態下感染症の1つである血液疾患や担癌患者における好中球減少に伴う発熱に対して日本化学療法学会としての基準を提示した.

文献

- 1) 抗菌薬臨床評価のガイドライン(厚生省医薬安全局審査管理課). 日本化学療法学会雑誌. 46:10. 410-437, 1998.
- 2)斎藤 厚他,日本化学療法学会抗菌薬臨床試験委員会,プロトコール 作成委員会呼吸器系委員会報告: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.日本化学療法学会雑誌,49: 670-754,2001
- 3)松本哲朗他,日本化学療法学会抗菌薬臨床試験委員会,プロトコール 作成委員会泌尿器系委員会報告:泌尿器科領域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.日本化学療法学会雑誌, 49:755-981,2001
- 4) De Pauw BE, Deresinski SC, Feld R, et al. Ceftazidime compared to piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. A multicenter randomized trial. Ann Intern Med: 120: 834-44, 1994
- 5) Breen J, Ramphal R. Cometta A, et al. Cefepime versus ceftazidime as empiric therapy of febrile neutropenic patients. In: Klastersky J, ed. Febril neutropenia. Berlin: Springer-Verlag, 63-74. 1997
- 6) Ramphal R. Clinical experience with single agent and combination regimens in the management of infection in the febr ile neutropenia patient. AM J MED 100, 6A, 83, 1996.
- 7) Cometta A, Calandra T, Gaye H, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. Antimicrob

Agents Chemother; 40:1108-15. 1996

- 8)The Meropenem Study Group of Leuven, London and Nijmengen: Equivalent efficacies of meropenem and ceftazidime as empirical mono-therapy of febrile neutropenic patients. J Antimicrob Clemother 36:185-200, 1995
- 9) Hughes W. T., Pizzo P.A., Wade J.C. et al. General guideline for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of febrile episodes in neutropenic patients. Clinical Infectious Diseases 15(Suppl 1):S206-215, 1992
- 10) Hughes W. T., Armstrong D., Bogey G. P. et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Clinical Infectious Diseases 25:551-73. 1997
- 11) Hughes W. T., Armstrong D., Bogey G. P. et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer.

 Clinical Infectious Diseases 34:730-51. 2002
- 12) 正岡徹. 日本の好中球減少に伴う発熱患者における抗菌薬使用に関するエビデンスに基づく勧告. International Journal of Hematology 68 S29-31, 1998.
- 13) Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identify low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 18:3038-3051.2000.

表1. Febrile Neutropenia を疾患名として承認している国

No.	国名	承認年
1	the United States	1997 年
2	Canada	1997 年
3	Finland	1997 年
4	Sweden	1997 年
5	Greece	1998 年
6	South Africa	1998 年
7	France	1993 年
8	Belgium	1994 年
9	Argentina	1994 年
10	Luxembourg	1994 年
11	Austria	1994 年
12	Italy	1994 年
13	Netherlands	1994 年
14	Switzerland	1995 年
15	Mexico	1995 年
16	Spain	1995 年
17	the U.K.	1995 年
18	Ireland	1995 年
19	Brazil	1995 年
20	Portugal	1995 年
21	Australia	1995 年
22	Denmark	1995 年
23	Hong Kong	1995 年
24	Peru	1995 年
25	Indonesia	1996 年
26	Guatemala	1996 年
27	Columbia	1996 年
28	Honduras	1996 年
29	Ecuador	1996 年
30	Bahrain	1996 年

No.	国名	承認年	
31	Turkey	1996	年
32	Panama	1996	年
33	Kuwait	1996	
34	Czeck Republic	1996	年
35	Israel	1996	年
36	Chile	1996	年
37	El Salvador	1996	年
38	Curacao	1996	年
39	Malaysia	1996	年
40	Singapore	1996	年
41	Estonia	1996	年
42	United Arab Emirates	1997	年
43	Uzbekistan	1997	年
44	Costa Rica	1997	年
45	Slovakia	1997	年
46	Thailand	1997	年
47	Taiwan	1997	年
48	Lithuania	1997	年
49	Philippines	1997	年
50	Kazakstar	1997	年
51	Poland	1997	年
52	Russia	1998	年
53	Hungary	1998	年
54	Croatia	1998	年
55	Latvia	1998	年
56	Korea	1998	年

表 2. 発熱時点で好中球減少に伴う発熱患者の low-risk 群を 判定するスコアリングインデックス (MASCC score) ¹³⁾

特性	score
 臨床症状の経過が良好゜	
無症状	5
症状が軽度	5
症状が中等度	3
低血圧なし	5
慢性閉塞性肺疾患なし	4
固形癌であるか真菌感染症なし	4
脱水症なし	3
発熱時に外来通院中	3
年齢 < 6 0 歳 b	2

a:1項目のみ選択

b:16歳以下の小児には適用しないこと.初期の単球数が100/μL以上で合併症が無く胸部レントゲン所見が正常な小児は重症細菌感染のリスクは低いとされている.

改定案

日本化学療法学会

特殊病態下感染症における抗菌薬治験の手引き作成委員会

Ⅲ: 重症・難治性尿路感染症

泌尿器部会

荒川 創一 (神戸大学大学院腎泌尿器科学)

小野寺 昭一 (東京慈恵会医科大学泌尿器科)

丸尾 彰範 (塩野義製薬株式会社)

はじめに

わが国における抗菌薬開発の歴史を鳥瞰してみると、1950年代から始まったそのシステムを、日本化学療法学会が担い、発展させてきた。新薬シンポジウムという場で学会としての評価が行われてきた時代にその俎上に乗った薬剤は165種にのぼり、その間に治験のあり方が確立はされてきたが、一方で、画一化され、対象は中等症までとして難治例は除く実施計画書が専らとなっていった。尿路感染症の分野では、臨床試験のためのガイドラインの作成は以前よりなされており、試験そのものの枠組みや必要症例数などを規定した「抗菌薬臨床評価のガイドライン」」が1998年に日本化学療法学会から出されている。それと同時期に日本泌尿器科学会から尿路感染症臨床試験ガイドライン 2 が刊行されており、この中には標準的治療も盛り込まれている。さらに、日本化学療法学会では、2001年に、尿路感染症の臨床試験標準プロトコール3 を作成刊行している。

これらの臨床試験標準化の源となったのは、わが国独自の尿路感染症に対する薬効評価 基準の制定である。UTI 薬効評価基準第3版4 は、全国の20大学泌尿器科を母体として 結成された UTI 研究会で作られ、約10年にわたり、その後同研究会から作成された UTI 薬効評価基準(第3版)追補5)(尿道炎、前立腺炎)を含めて臨床試験の標準手法として、 治験を支えてきた。更に1997年に国際化の流れを受けて、欧米の評価基準との整合を 図った UTI 薬効評価基準第4版暫定案 6)及び追補 7)が刊行され、現在は本基準で臨床試験 が行われるようになっている。本基準はあくまで、薬効評価を目的にしたものであるが、 尿路感染症の疾患概念の確立と標準投与日数を考える上で大きな役割を果たしたものでも ある。例えば、尿路感染症の定義において、尿中細菌数の境界をどこに置くかということ は従来から議論があったが、わが国での独自の調査により、104/ml とし、臨床的に妥当 な線として広く受け入れられている。この第4版は日本化学療法学会の委員会で作成され ており、UTI 研究会は発展的に学会との協調に移行し、現在でも年1回、尿路感染症研究 会が開催されており、本会は泌尿器科のみならず、内科、小児科、産婦人科さらに臨床微 生物学の専門家が参画している。UTI 研究会さらに日本化学療法学会委員会でこれらの基 準が論議された過程で重視されてきたのは、実際のデータに基づいたものであるという点 で、昨今盛んに言われている EBM の先駆けであったといってもよい。

21世紀に入った今、抗菌薬の領域においては既存薬が多数あり、同種同効のものが次々に開発された1990年ごろまでの状況から脱皮し、真に新規で優れた特長をもつ薬剤を創生し上梓するという観点から、現実に求められている新しい治験のあり方として、標準的な対象におけるものとは異なり、難治と考えられる症例、重症例あるいは重症化するポテンシーを有する例という枠組みが避けて通れないものになりつつある。

この現状に照らし、泌尿器科領域において、難治とは何か、重症例とはどのような病態かという点について、考え方を示し、このような特殊病態の治験のあり方を考察してみたい。

泌尿器科領域での特殊病態

泌尿器科感染症を尿路感染症(副性器感染症を含む)、性感染症、周術期感染症に大きく分類した場合、性感染症には特殊病態はほとんどなく画一性に富んでいる。逆に周術期感染症には多様な病態があり、個体差はかなり大きい。ここでは、現実の臨床の場において比較的日常性をもって遭遇しかつ、治験の対象として薬効が検討されるべき疾患群として複雑性尿路感染症を想定して考えてみたい。

日本泌尿器科学会の尿路感染症臨床試験ガイドラインでは、複雑性尿路感染症を(1)狭義の複雑性尿路感染症、(2)バイオフィルム関連感染症および(3)前立腺術後感染症の3群に分類している。その中で、バイオフィルム感染症はカテーテル留置などバイオフィルム形成により薬剤浸透が障害されることによる難治例である。

薬剤の体内動態からみた特殊病態は、病巣への移行が不十分であるものとして、尿路閉塞病態における腎盂腎炎などが考えられ、これらに関しては腎盂内圧の上昇という点で、重症例への移行という点でも重要な疾患群である。このことは、腎機能障害とも関連し、臓器障害時の感染症という枠で、とらえることも重要である。

さらに、複雑性尿路感染症の基礎疾患を有する年代は一般に高齢者が少なくない。前立腺肥大症や神経因性膀胱は、加齢とともにその罹患率は上昇する。従来の臨床試験においては、被験者を79歳までに限定するものが一般的であったが、80歳以上の複雑性尿路感染症は今後、特殊病態のひとつとして治験の対象とされるべきものであろう。更に UTI 薬効評価基準第4版暫定案では、暫定的であるが症状のない疾患も採用、層別解析を行う事としており、この無症候性複雑性尿路感染症の取り扱いをどうするかも今後の課題となってくるであろう。一方で、上記の結石等による上部尿路閉塞に合併する腎盂腎炎の特に重度な病態である urosepsis を対象として考慮することも必要と考える。

ここでは尿路閉塞を伴う重症腎盂腎炎 (urosepsis を含む)、バイオフィルム感染症、80歳以上の高齢者における尿路感染症、臓器障害(肝・腎機能低下)時の感染症を特殊病態と位置付け、さらに特定の原因菌による感染症として、緑膿菌や腸球菌といったいわゆる日和見感染菌で耐性傾向の強いものや従来の抗菌薬で効果の得にくかった細菌による複雑性尿路感染症、及び無症候性複雑性尿路感染症も今回の検討対象として考察してみたい。

1) 重症感染症および患者背景が複雑な感染症

a) 重症感染症

重症尿路感染症の定義は、放置すると敗血症(urosepsis)に進展する懸念が強い感染症とすることができる。尿路感染症の場合、腎尿管結石等に伴う上部尿路閉塞がその最も大きな危険因子である。膿腎症はその病態をもつ疾患の中でも典型的なもので、本疾患に効果を示す抗菌薬は急性発熱性尿路感染症に優れた適応をもつものとすることができる。ただし、閉塞に対しては外科的ドレナージが必要となることが多く、その場合、抗菌薬の役割は補助的なものとなることから、薬効評価という観点からは、必ずしも適切でないこともありうる。しかし腎ろう造設あるいはステント留置といったドレナージ処置と抗菌化学療法を併用するという臨床的手段は、複雑性尿路感染症の中でも特に重い本病態では一般的なものであり、許容しうる併用処置として位置付けることは可能であろう。いずれにせよ、これらのことを理解した上で当該薬剤の特徴、利点を最大限に検証する治験デザインが求められる。

b) 患者背景が複雑な感染症 (バイオフィルム感染症)

このことに関しては、いろいろな病態が想定されるが、中でも尿路基礎疾患として尿路結石を持つもの、尿路カテーテル留置例といった、いわゆる細菌のバイオフィルムの関与が病態を複雑にしているものが重要と考えられる。従来は、バイオフィルム感染に有効な抗菌薬はほとんどないという前提で論議がなされていたため、臨床試験の対象として本疾患群は除外される位置付けとなっていたが、これからの抗菌薬にはこれら難治病態に有効性を持つ特長が求められ、投与期間の検討も視野に入れたエントリー基準においてこれらも対象として取り込んでいかれるものと考えられる。

2) 高齢者における臨床試験

従来の臨床試験において80歳以上の高齢者は、主に安全性評価における特殊性の点で対象から除外されて来た。しかし、臨床現場で高齢患者に抗菌薬を投与する機会は多く、その頻度は今後益々上昇していくものと考えられる。したがって、現行での市販後の検討に委ねるのではなく、開発治験の比較的早い段階で、高齢患者を積極的に対象として規定した試験が実施され、当該薬の位置付けを明確にしておくことが求められる。その場合の対象疾患は、必然的に複雑性尿路感染症となろう。

3) 臓器障害時の感染症

現行の臨床試験においては、肝機能障害および腎機能障害いずれかが高度であれば対象外とされている。尿路感染症において特に腎機能障害は、病態の上からも必然的に付随する合併症として表裏一体のものともいえ、開発臨床試験の段階からこのことに留意した試験デザインを取り込んでいくことは今後必要であろう。

4)特定の原因菌による感染症

現状で尿路感染症において、特に難治あるいは耐性傾向の高い原因菌は、緑膿菌、腸球菌あるいは MRSA であろう。過去にも、いくつかの薬剤でこれらに対象菌を絞って試験が行われている。このような試験で問題となるのは、複雑性尿路感染症では複数菌感染が多く、狭域抗菌薬の臨床試験においては、目的とする対象菌には抗菌活性をもたない薬剤との併用を認める試験デザインも視野に入れておくべきということである。ただし、併用にて検討する場合、特に安全性面での相互作用については十分配慮しつつ、治験薬の薬効評価の上で最も妥当と考えられる1薬剤に限定すべきであろう。

5)無症候性複雑性尿路感染症

UTI 薬効評価基準第4版暫定案における複雑性尿路感染症の患者条件としては症状のないものも採用して、層別解析を行うとされているが、後期薬効判定、治癒判定における Clinical outcome は症状の有無も判定に関係してくるので、無症候群の薬効評価を、有症 状群とどう差別化するかは今後の課題である。しかし、治験薬の特性によっては、特に投与日数の再検討(5~7 日より長い日数)も視野に入れた形で無症候性複雑性尿路感染症を 対象とした治験デザインも考えられる。

おわりに

尿路感染症の臨床試験においては、前述したように、UTI 薬効評価基準が広く一般化しそれに則った治験方法が確立されて行われてきたというわが国独自の歴史があり、最近ではそれに国際性という観点からの改訂が加わり、より普遍性のある試験デザインが用いられてきている。その中で特殊病態下感染症を考えるとき、標準的な治験対象からは積み残されてきたにも関わらず実際に臨床現場では数多く遭遇する疾患群こそ、今後の画期的新規抗菌薬の試金石となるものといえよう。この観点から、上記のいくつかの病態をその対象として提案したい。

以上、今後も種々の論議を経て、学会としての方向性を呈示し、新規に必要とされる 治験薬の特長を引き出すことを目標とする具体的なプロトコール作成が推進されるべきと 考えている。

「特殊病態下感染症における共通治験実施計画書」案 記載内容について

目標とする特殊病態下での治験薬の特長を明らかにする為に下記各項目について明記すること。

1)治験の目的:特殊病態下での治験薬の臨床的特長を明らかにするための具体的な疾患における有効性又は安全性の指標を明示する。

- 2)治験の種類:臨床第Ⅲ~Ⅳ相が主体、多施設共同/単独、検証的/探索的試験
- 3)対 象:治験薬の特性・治験の目的に応じて、対象とする疾患を設定する。
- 4)選択基準:治験の目的に応じて、治験薬毎の特性を考慮した基準を設定する。
- 5)除外基準:治験薬、対象とする疾患毎の特性を考慮し、対象とする疾患の評価方法に応じた基準を設定する。
- 6) 評価項目: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。
- 7) 用法・用量:治験薬の特性に応じた投与量で、試験の目的に応じた投与期間を設定 する。
- 8) 併用禁止・制限薬または療法等:

治験薬の特性に応じて設定するが、目的に応じて従来併用禁止薬とされていた各種制限薬の使用もあり得る。ただし、その際は併用の目的や治験薬の評価に及ぼす影響の有無等を明記しておく。併用療法として、特に尿路閉塞に対する泌尿器科的ドレナージ処置の内容は詳細に記載する。

9) 観察・検査項目及び調査項目と実施時期等:

観察・検査項目及び調査項目と実施時期は、各々治験の目的や治験薬の特性に応じて設定する。

文献

- 1) 抗菌薬臨床評価のガイドライン:日本化学療法学会雑誌 46:410~437, 1998
- 2) 日本泌尿器科学会委員会編:尿路感染症臨床試験ガイドライン 医学書院 1998
- 3)日本化学療法学会臨床試験委員会、プロトコール作成委員会、泌尿器系委員会報告、 日本化学療法学会誌 49、No.12:755~981、2001、12
- 4) UTI 研究会(代表 大越正秋): UTI 薬効評価基準(第 3 版) Chemotherapy 34: 408~441、1986
- 5) UTI 研究会 (代表 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第 3 版) 追補 Chemotherapy39: 984~933、1991
- 6) UTI 薬効評価基準第 4 版暫定案: Chemotherapy 45:203-248,1997
- 7) UTI 薬効評価基準第 4 版暫定案追補: Chemotherapy 47:566-592,1999

特殊病態下感染症における抗菌薬治験の手引き作成委員会 IV: 小児感染症

小児部会

砂川 慶介

北里大学医学部感染症学

岩田 敏

国立病院東京医療センター小児科

I はじめに

我が国における小児感染症の治験に関するガイドラインとしては、日本化学療法学会が中心となって作成し、1998年に公表された「抗菌薬臨床評価のガイドライン」 $^{1)}$ と、2000年に厚生省(現厚生労働省)から通達が出され、2001年4月から適用されている「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」(いわゆる ICH E-11 ガイドライン) $^{2)}$ があり、今後の我が国における小児感染症に対する治験は、基本的にはこれらのガイドラインに沿った形で実施されていくものと考えられる。

ICH-11 ガイドラインでは、患者の苦痛軽減、患者本人の人権保護の立場から、体内動態試験のサンプリング、患者本人からのアセントなどの点で、本邦のガイドラインにはなかった事項が盛り込まれている。この点を考慮すると、本邦でも今後は ICH-11 ガイドラインに準じたかたちでの治験を実施していく必要があり、例えば体内動態検討のためのサンプリングは成人のデータをもとにもっとも有効なサンプリング時刻を設定して行う、ポピュレーションファーマコキネティクスが中心になるであろうし、採血等の処置の際の苦痛軽減処置の実施や、本人からのアセントも必要事項として盛り込まざるを得なくなると考えられる。

Ⅱ 小児威染症の治験の特殊性と問題点

小児感染症における治験の特殊性を**表1**に示した。

表 1 小児感染症における治験の特殊性

- ・小児に対する有益性と安全性を考慮した開発開始時期の決定
- · 年齡区分
- ・小児に多い感染症に対する有効性
 - →中耳炎, 伝染性膿痂疹, 化膿性髄膜炎
- ・小児に対する安全性
 - →小児に特有もしくは多い副作用 (下痢,幼弱動物におけるキノロン系薬の関節障害)
- ・小児における薬物動態
 - →有効性,安全性の担保 小児の用法・用量の決定
- ・小児用製剤の開発
 - →小児用細粒,液剤,低用量バイアル
- ・保護者からの同意取得と被験者の保護
 - →保護者への十分なインフォームドコンセント,被験者の苦痛軽減

小児に対する治験では基本的には安全性が優先されるため、開発時期の決定に当たっては慎重な姿勢

が必要であるが、耐性菌を対象とした薬剤など有益性がまさると判断される場合には、開発の早期から 小児に対する治験を開始するなど、柔軟な姿勢も必要となる。また一口に小児と言っても新生児から思春期までの広い年齢層が含まれており、原因菌や薬物動態が異なるので、年齢区分に分けて考える必要がある。また、小児に多い中耳炎、化膿性髄膜炎などの感染症に対する有効性は、小児での治験で検証しなくてはならないし、副作用の点では、小児に特有あるいは多い副作用に留意する必要がある。一方、小児に対する有効性、安全性を担保し、小児での用法・用量を決定して、小児に対して有用な薬剤であるというコンセプトを明確にするためには、小児における薬物動態の検討は不可欠であるし、小児用製剤の開発も重要なポイントとなる。そして、我が国での治験を円滑に進めていく上で、医師と企業の両者がもっとも重要な事項になると考えている、治験参加への同意を、多くの場合本人ではなく保護者から取らなくてはならない点、被験者である小児の人権保護の問題なども小児特有の問題であるといえる。本委員会では、これらのうち、薬物動態、同意に関する問題、化膿性髄膜炎、耐性菌感染症を取り上げることにする。

Ⅲ 小児における薬物動態試験

小児における薬物動態試験に関する基本的な考え方として、小児患者における薬物動態試験は、成人の薬物動態学的パラメータを参考にして、必要最小限のサンプリングにより実施されるべきであり、可能な限り通常の臨床検査用検体と同時に採取するようにし、薬物動態の解析のみを目的としたサンプリングは避けることが望ましいと考えられる。したがって、同意取得の面からも、被験者である小児の苦痛軽減の面からも、これからの小児の薬物動態試験においては、成人データのモデル解析からもっとも有効なサンプリング時刻を設定して行う、ポピュレーションファーマコキネティクス(ワンポイントサンプリングもしくは最適サンプリング理論に基づく少数サンプリングによる解析)が中心になるべきであり、従来実施されていた経時的な検体採取による血中薬物動態の検討は、特別な場合を除いて必要はなく、正確な分蓄尿を必要とすることから、小児では実施することが困難な尿中排泄試験も、やはり特別な場合を除き必要はない。

IV 代諾者および被験者に対する説明と同意

選択された被験者の代諾者に対して治験の目的、内容等について説明をした上で、治験に参加することの同意を文書で得る。被験者本人に対しても理解力に応じて説明を行い、同意能力があると判断される場合は本人からの同意も文書で得る。被験者本人に同意能力があるか否かの判断は各施設の治験審査委員会もしくは治験担当医の判断に任せられるが、一般的には中学生以上(13歳以上)になれば被験者本人に同意能力があると考えられる。

V 被験者の保護

被験者に対する危険の最少化については、熟練した専門医が治験を担当することが必要である。また、苦痛の最少化については、苦痛をともなう検査を必要最小限にとどめること、貼付用表面麻酔薬の使用などが、それぞれ必要であると考えられる。

VI 特定の感染症に対する治験

1)化膿性髄膜炎

診断基準および臨床効果判定基準については、日本化学療法学会小児科領域抗菌薬感受性・臨床評価 検討委員会によって作成された「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」³⁾中に「付録 2. 化膿 性髄膜炎の臨床効果判定基準」として記載されている(**表 2**)。

表 2「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」中に示されている

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(40mg/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40mg/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/ uL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。

この判定基準では、臨床症状、髄液所見、髄液中(もしくは同時に採取された血液中)からの細菌の検出、髄液中からの細菌抗原の検出を化膿性髄膜炎であることの診断根拠とし、臨床症状および髄液所見、血液検査所見の改善、髄液からの菌消失の有無(細菌抗原の消失も含む)を基準に効果判定を行うが、長期予後に関連する合併症・後遺症の有無に関しては、直接の効果判定には含まれていない。化膿性髄膜炎の初期治療の際に抗菌薬と併用される機会の多いデキサメタゾンについては、投与量と使用期間を

明記した上で併用を認めている。

この判定基準を米国 FDA Center for Drug Evaluation and Research(CDER)の化膿性髄膜炎における臨床試験のガイダンス⁴⁾ と比較してみると、診断基準に関してはほぼ同様と考えられるが、臨床効果判定基準に関しては、米国では効果判定を臨床的効果と細菌学的効果に分けて判定されている点、臨床効果判定の中に合併症・後遺症の有無が含まれており、治療終了後も5-7週後と5-7ヶ月後に聴力検査、発達検査、神経学的検査が義務づけられている点、の2点が大きな相違点である。本邦の判定基準では、疾患の性格上髄液からの菌の消失という細菌学的効果を重視して効果判定が行われている点が特徴的であり、この基準を用いた急性期の効果判定には特に大きな問題はないと考えられるが、最終的に後遺症を残さずに治癒したのかどうかという点を化膿性髄膜炎における抗菌薬臨床試験のエンドポイントとしてとらえるならば、臨床症状の改善や細菌学的効果とともに合併症・後遺症の有無を効果判定に加えることは必要なことであろう。一般に本邦における抗菌薬臨床試験では、治験薬の投与終了後に長期予後についてまでフォローアップされる機会は少なかったが、化膿性髄膜炎に関しては特殊病態下の感染症として認識した上で、今後の臨床試験においては合併症・後遺症に関する長期予後についても効果判定に加えられるべきであると考える。今後さらに増加するであろう海外データとのブリッジングの点を考慮しても、画像検査(CT もしくは MRI)、脳波検査、聴力検査、発達検査、神経学的検査等によるフォローアップを、治験薬投与終了後一定期間実施することは有用である。

2)特定の原因菌による感染症

耐性菌などの特定の原因菌による感染症を対象とした治験は、あるいは特定の原因菌にのみ有効な狭域抗菌薬の治験においては、エントリー基準の作成の難しさ、原因菌が同定される前に治療を開始しなくてはならない感染症を対象とした治験であることの特殊性などの観点から、実際に治験を実施するにはかなりの制約が伴うことが予想される。グラム染色による塗抹・鏡検や、菌体抗原もしくは細菌の核酸の検出による迅速診断を併用することにより、治療開始前に原因菌に関する情報が得られる場合は、それらのデータをもとにエントリー可能であるが、迅速な判定が困難であるような場合には、原因菌が同定される以前に、対象となる感染症をエントリーしておいて、後付で当該原因菌が原因となった症例のみを抽出して解析するような方法、あるいはバンコマイシンなどのようにグラム陽性菌にのみ有効な狭域抗菌薬については、あらかじめグラム陰性菌にのみ有効な、アズトレオナムのような薬剤との併用で治療を開始しておき、やはり後付で解析できるようなプロトコルが許容されるべきである。

海外データがある場合には積極的に利用することが望ましいが、この場合海外での治験において実施されたプロトコル内容を踏まえた上での治験の実施と、本邦の小児での体内動態試験、本邦での分離菌の薬剤感受性等を踏まえた上でのブリッジングデータの作成が必要となる。

VII おわりに

以上、特殊病態下にあると考えられる小児感染症の抗菌薬臨床試験について、薬物動態、同意に関する問題、化膿性髄膜炎、耐性菌感染症に焦点を絞り、臨床試験を計画する際の手引き案を作成した。小児科領域においても、臨床試験のグローバル化を考えた場合、まだまだ整備していかなくてはならない多くの問題点があると思われるので、会員各位のご意見をいただいた上で、さらに検討を重ねたいと考えている。

文 献

- 1) 抗菌薬臨床評価のガイドライン. 日本化学療法学会雑誌: 46: 410-437, 1998
- 2) 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス. 平成 12 年 12 月 15 日, 医薬審第 1334 号
- 3) 日本化学療法学会 小児科領域 抗菌薬感受性・臨床評価検討委員会: 小児科領域抗 菌薬臨床試験における判定基準.

日本化学療法学会雑誌:51:144-151,2003

4) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research: Guidance for Industry: Acute Bacterial Meningitis- Developing Antimicrobial Drugs for Treatment. July 1998