

公益社団法人 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見直しのための委員会
最終報告（確定版）について

呼吸器感染症を対象とした新規抗菌薬の臨床試験においては、日本化学療法学会の抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会が1997年に作成した「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」がこれまで汎用されてまいりました。しかし、国内外を通じて治験環境の変化とともに当該評価法への考え方も変化してきたため、呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法見直しのための委員会（本委員会）が2007年12月に設置され、当該評価法を3年半の歳月をかけて見直し、「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法（第二版）」を作成いたしました。その間、2度にわたり日本化学療法学会のホームページ上に公開し、パブリックコメントを広く求め会員各位からのご意見を頂戴し、可能な範囲で反映に努めたところです。そして、ここに本委員会による最終報告として本学会誌に掲載することができました。本評価法がわが国の抗菌薬の開発に広く活用されることを願います。

最後に、パブリックコメントにおいて、「わが国の臨床試験が進まない理由として、保険制度、治験参加への考え方、治験の構造および薬価制度など、学術的側面とは別の問題がある」とのご意見を頂戴しました。本委員会の枠を超える問題であり、今後も行政、関連学会および製薬企業が“新規抗菌薬の開発”という大義に基づき、新薬開発の仕組みを中・長期的な視点で考え、改善していくことを切に願います。

2011年12月

呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法見直しのための委員会
委員長 河野 茂（長崎大学病院）

呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法（第二版）

目 次

I. はじめに	31
II. 総論	
1. 呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法（第二版）の位置づけ	31
2. 主な改訂点・留意点	32
3. 臨床試験を計画するうえでの留意点	
1) 抗菌薬開発全般における留意点	32
2) 呼吸器感染症の臨床病態と臨床試験の対象疾患	32
3) 投与期間と評価時期	33
III. 新規抗菌薬の臨床評価法	
1. 肺炎	
1) 疾患概念	33
2) 対象患者	34
3) 観察時期・項目	35
4) 臨床効果判定基準（肺炎）	37
2. 慢性呼吸器病変の急性細菌性増悪（慢性呼吸器病変の二次感染）	
1) 疾患概念	38
2) 対象患者	39
3) 観察時期・項目	39
4) 臨床効果判定基準（慢性呼吸器病変の急性細菌性増悪）	40
IV. 新規抗菌薬の微生物学的評価	
1. 微生物学的検査	
1) 微生物学的検査の種類	41
2) 微生物学的検査の検体	41
2. 原因菌の特定	41
3. 薬剤感受性	42
4. 微生物学的効果の評価	42
1) 原因菌別の微生物学的効果	42
2) 被験者別の微生物学的効果	43
5. 菌消失率	43
V. 解析対象集団	43
VI. 終わりに	44

呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法（第二版）

I. はじめに

わが国の呼吸器感染症を対象とした新規抗菌薬の臨床試験においては、日本化学療法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：斎藤厚先生）によって1997年に作成された「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」が、これまで汎用されてきた。一方、1997年の新GCP施行以来、治験の実施方法は大きく変貌し、日本国内における臨床試験には、膨大な時間と費用を要することになり、採算性の低い抗菌薬の国内開発は、きわめて困難な状況となってきた。この状況を打破する一つの方法として、外国臨床試験データの利用あるいは国際共同治験などが考えられるようになった。日米欧を主軸とする国際ハーモナイゼーションの考え方にに基づき、異なる地域で実施された臨床試験成績を相互に利用することは、新薬の開発期間の短縮、世界同時開発を考えるうえできわめて重要な意味をもつ。ブリッジング試験や国際共同治験への参画などは、これらの理念によるものである。また、現在、わが国では、国内での新薬承認時期が諸外国よりも数年遅いという問題（「ドラッグ・ラグ」）が深刻化しており、この問題を本質的に解消するためには、わが国における医薬品の開発時期を諸外国と同調させる必要がある。このための有効な手段の一つとして、日本が国際共同治験に早期から参画することが考えられる。

本評価法は、これらの環境の変化を考慮した臨床評価法が求められるようになったことを背景に、新しい知見を盛り込み、新規抗菌薬の医療現場への早期提供につながることを期待して作成したものである。

公益社団法人 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見直しのための委員会

委員長：河野 茂（長崎大学）

委員：青木信樹（信楽園病院）

門田淳一（大分大学）

舘田一博（東邦大学）

徳江 豊（群馬大学）

二木芳人（昭和大学）

三笠桂一（奈良県立医科大学）

柳原克紀（長崎大学）

協力委員：長島正人（ファイザー株式会社）

藤巻一雄（富山化学工業株式会社）

山本彰彦（Meiji Seika ファルマ株式会社）

有安まり（塩野義製薬株式会社）

毛利光志（第一三共株式会社）

II. 総 論

1. 呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法（第二版）の位置づけ

- ・「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法（第二版）」（以下、本評価法）は、日本化学療法学会の抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会が1997年に作成した「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」¹⁾の改訂版である。
- ・本評価法は、「抗菌薬臨床評価のガイドライン」の改訂案¹⁾の考えと齟齬のないように作成した。
- ・今後は、国内試験および国際共同治験等から構成される製造承認申請資料が増加すると考えられる。新規抗菌薬の有効性および安全性について、国内データと海外データを併合して解析するためには、国内および海外の試験実施計画書にある程度の類似性が必要である。国際共同治験の試験実施計画書の多くはFDAが示すガイダンス²⁻⁴⁾に基づき作成される現状を勘案すると、国際共同治験の試験実施計画書に日本独自の考え方を中心とした評価法を設定することは困難となることが予想される。そのため、本評価法では、これまでの日本国内の考え方を基本にFDAが示すガイダンス²⁻⁴⁾との整合性を検討した。
- ・一方、日本の医療現場における新規抗菌薬の特長および位置づけを主張することも重要であるため、設定を推奨する“投与3日後評価（副次的評価項目）”についても言及した。
- ・本評価法で対象とする病原菌は一般細菌および非定型病原菌であり、抗酸菌、真菌、ウイルスなどは含まない。また、今後問題になるであろうグラム陰性の多剤耐性菌を対象とするような臨床試験の場合には、呼吸器以外の

領域も含めて評価していくべきものであることから、本評価法では取り扱わないこととする。ただし、既存抗菌薬に耐性を示す菌による呼吸器感染症を対象とする臨床試験にあつては、耐性菌が関与する疾患の病態、耐性菌の出現頻度、新規抗菌薬の臨床上的の特長などを考慮しなければならないが、本評価法に準拠することが望ましい。

- ・本評価法は、呼吸器感染症における抗菌薬の臨床評価の概括的な指針を示したものであり、医薬品の承認審査の基準を示したものではない。また、学問上の進歩などを反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもここに示した方法を固守するものではない。

2. 主な改訂点・留意点

- ・従来の評価法で取り扱われていた“急性上気道感染症群”は、耳鼻咽喉科領域感染症として取り扱うこととし、本評価法では割愛した。
- ・肺炎においては、“市中肺炎”と“院内肺炎”を区別して記載した。
- ・これまでの“慢性肺疾患の急性増悪”は、“慢性呼吸器病変の急性細菌性増悪”とした。なお、慢性呼吸器病変とは、慢性気管支炎、肺気腫、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、陳旧性肺結核など器質的変化を伴う気道病変とし、FDA ガイダンス⁴⁾に従って“気管支喘息”は除外した。
- ・主要評価は、投与終了から一定期間をおいて行う治癒判定 (TOC : Test of cure) とし、治療終了時判定 (EOT : End of treatment) は、副次的評価とした。
- ・従来の EOT は、体温、胸部 X 線点数、白血球、CRP などの数値情報を中心に判定基準を設定していたが、本評価法では、臨床症状の変化も評価項目として盛り込むこととした。
- ・従来の“感染症重症度”および“患者重篤度”の代わりに、肺炎においては“肺炎重症度指数 (PSI : Pneumonia severity index)”と“PORT (Pneumonia patient outcomes research team) スコア”を採用した。
- ・従来の評価法で採用していた胸部 X 線陰影の点数化は廃止した。

3. 臨床試験を計画するうえでの留意点

1) 抗菌薬開発全般における留意点

- ・抗菌薬は、投与した時の病巣への到達濃度に加えて、抗菌活性が殺菌的なのか、それとも増殖抑制的なのかということによっても、臨床症状は左右される。その他にもこれらの病巣内微生物が産生する病原因子の強弱やそれに対応する宿主側の免疫反応の強弱、あるいは病巣の範囲や器質的複雑性などの要因も加味される。これらを把握し評価することで、当該抗菌薬の特長や、その臨床的位置づけが確立され则认为する。
- ・ブリッジング試験や国際共同治験の利用に際しては、民族的要因 (内因的要因・外因的要因) に留意したうえで、どのような活用が可能であるか検討する必要がある。

2) 呼吸器感染症の臨床病態と臨床試験の対象疾患

- ・呼吸器感染症は感染部位から見ると気道 (上・下)、肺 (実質・間質)、胸膜に三分される。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。このうち、抗菌薬の臨床試験の対象疾患としては、肺炎と慢性の下気道炎 (慢性呼吸器病変の急性細菌性増悪) が最も重要である。
- ・肺炎の臨床病態に関しては、市中肺炎 (CAP : community-acquired pneumonia) および院内肺炎 (HAP : hospital-acquired pneumonia) に大別され、人工呼吸器関連肺炎 (VAP : ventilator associated pneumonia) は HAP に含まれ、医療・介護関連肺炎⁵⁾ (NHCAP : nursing and healthcare-associated pneumonia) は CAP にも HAP にも含まれる。慢性の下気道炎においても種々の臨床病態が存在する。新規抗菌薬がこれらのどの臨床病態に最も優れた効果を示すかによって、その特長を検証する臨床試験を計画することが必要である。本評価法で扱う肺炎や慢性の下気道炎以外の疾患における臨床試験を計画する場合には、本評価法の基本姿勢を考慮した試験実施計画書の作成に心がける。
- ・第 II 相臨床試験は、呼吸器感染症における新規抗菌薬の有効性、安全性および臨床推奨用量を探索することが目的である。したがって、第 II 相臨床試験では、特殊な呼吸器感染症あるいは特定の原因菌を対象とする抗菌薬を除いて、基礎疾患や合併症 (呼吸器関連を除く) の少ない市中肺炎や慢性呼吸器病変の急性細菌性増悪を対象に評価が行われることが望ましい。
- ・第 III 相臨床試験は、対象疾患として適切と考えられた呼吸器感染症に対して、幅広く検討を加えることが目的である。そのため、予定する適応症のうち代表的な疾患を対象とした既存抗菌薬との比較試験と、その他の呼吸器感染症を対象とした非対照試験が行われる。一般に、比較試験では市中肺炎を対象に臨床推奨用量を用いて適切

な対照薬との非劣性もしくは優越性を検証することが求められる。

- ・わが国ではまれな疾病を対象とした抗菌薬の開発は、疾病そのものの発症頻度あるいは特定の病原菌や耐性菌の出現頻度が高い海外の地域で臨床試験を実施することにより、薬効評価を効率的に行うことが可能となる。また、安全性の評価においても、海外データの利用は発現頻度の低い副作用の検出に有益である。
- ・抗菌薬の特長に応じて、重症例を対象とした臨床試験を考慮することも必要である。その場合、臨床評価法を変えることも想定される。例えば、評価項目は必ずしも臨床効果や微生物学的効果に限らず、治療開始からの生命予後や QOL の改善とすることも可能である。これらは予め試験実施計画書に十分記載しておく必要がある。

3) 投与期間と評価時期

- ・近年、製剤的な工夫などで投与期間を短縮した抗菌薬も開発されているので、一概に投与期間を決めるべきではなく、抗菌薬の特長に応じて設定すべきである。
- ・一般的には、投与期間は 7 日間とする。ただし、重症例や中等症以上の基礎疾患・合併症を有する症例では、7 日以内に満足する結果が得られない場合もあり得るので、改善傾向がみられ、抗菌薬が有効に作用しつつあると判定される場合は、最長 14 日間まで継続投与が認められる。
- ・抗菌薬の有効性判定は、臨床効果と微生物学的効果の両者を行う。安全性評価は、自覚症状、他覚所見および臨床検査値とする。なお、安全性評価は、日本化学療法学会の抗微生物薬安全性評価基準検討委員会最終報告「抗微生物薬安全性評価基準」⁹⁾を参考に判定する。
- ・主要評価の判定時期は、従来は EOT であったが、FDA ガイダンスに従い TOC とし、従来の EOT あるいは TOC の約 1~2 週間後の追跡調査評価などは抗菌薬の特長に応じて設定する。
- ・本評価法では、これまで用いられてきた“投与 3 日後評価（早期薬効評価）”を残すこととした。評価判定は、これまで同様、試験薬の投与中止・継続の基準とは異なるものとして設定した。
- ・各評価項目と評価時期については、抗菌薬の特長によって異なるものであるから、主要評価項目と副次的評価項目に分けて、予め試験実施計画書に記載しておく必要がある。
- ・国際共同治験の場合あるいは日本国内のみ実施する臨床試験の場合の評価時期と評価基準について、表 1 のような考え方とした。今後の検討により「国際共同治験」と「日本国内のみ実施する臨床試験」の区別を無くすことも視野に入れることとした。

表 1. 国際共同治験および日本国内のみ実施する臨床試験の場合の評価時期と評価基準

評価時期	評価基準	
	国際共同治験	日本国内のみ実施する臨床試験
3 日後 (早期薬効評価)	抗菌薬の特長に応じて設定する。	本評価法の投与 3 日後評価判定基準に準じ、抗菌薬の特長に応じて設定する。
治療終了時 (EOT)	抗菌薬の特長に応じて設定する。	本評価法の EOT 判定基準に準じ、抗菌薬の特長に応じて設定する。
治療判定時 (TOC) Primary endpoint	FDA ガイダンス*に準じて、臨床試験ごとに協議し、設定する。	本評価法の TOC 判定基準に準じ設定する。

* : FDA ガイダンス ≡ 本評価法の TOC 判定基準

III. 新規抗菌薬の臨床評価法

1. 肺炎

1) 疾患概念

- ・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。発症の背景から“市中肺炎 (CAP)”と“院内肺炎 (HAP)”に大別される。人工呼吸器関連肺炎 (VAP) は、本評価法の対象とはしない。医療・介護関連肺炎 (NHAP) を対象とする場合には、その疾患概念の定義および評価法について十分留意する必要がある。
- ・肺炎の原因微生物は一般細菌、非定型肺炎の原因微生物(肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジア、レジオネラ)、ウイルス、抗酸菌、真菌、原虫など多岐にわたる。本評価法は一般細菌および非定型病原菌を対象とした新規抗菌薬の臨床評価法であり、それ以外の微生物を対象とする抗微生物薬の開発には別の基準を用いること。

2) 対象患者

・市中肺炎

(1) 選択基準

- ①肺炎発症前 2 週間以内に入院歴や長期療養施設入所歴がない患者で急性に発症したもの
- ②試験開始 48 時間以内に撮影された胸部 X 線または CT 画像上、急性に出現した明らかな浸潤影を認める。
ただし、撮影後から試験薬投与開始までの間に「抗菌薬治療がない」、「明らかな改善傾向がない」患者とする。
- ③以下の臨床症状・所見のなかから抗菌薬の特長や実施する臨床試験の性格に応じて、適宜、適切な項目な
らびに項目数をみたとす患者
 - ・咳
 - ・膿性痰、あるいは喀痰の膿性度の悪化
 - ・聴打診上の異常所見（湿性ラ音、打診での濁音、呼吸音の減弱など）
 - ・呼吸困難、頻呼吸のうち、いずれか一つあるいはすべてが悪化
 - ・発熱：37℃ 以上（腋窩計測）ⁱⁱⁱ⁾
 - ・白血球増加（白血球 $>10,000/\text{mm}^3$ ），あるいは桿状核球 $>15\%$ ，あるいは白血球減少（白血球 $<4,500/\text{mm}^3$ ）
 - ・CRP 陽性
 - ・低酸素血症

(2) 除外基準

他の領域でも規定される一般的な除外基準に加えて、以下の基準をみたす患者を除外する。国際共同治験の場合には、細菌性肺炎における PORT スコア 1 の患者を除外するか否かを検討する。

- ①気管支閉塞のある患者，あるいは閉塞性肺炎の既往のある患者。ただし，COPD の患者は除外しない。
- ②原発性肺がんの患者，あるいは悪性腫瘍の肺転移を認める患者
- ③嚢胞性線維症，AIDS，ニューモシスチス肺炎（疑い例も含む），活動性肺結核（疑い例も含む）の患者

(3) 肺炎重症度指数（PSI）および PORT スコア

肺炎重症度指数（PSI）（表 2）および PORT スコア（表 3）は、肺炎重症度や生命予後の危険度を検討するために有用な指標である。PORT スコアは、生命予後を示す危険度を示すものであるため、従来の重症度分類と混同しないよう注意する。

表 2. 肺炎重症度指数（PSI）

	特性	ポイント
背景	年齢：男性（50 歳こえた）	年齢数
	女性（50 歳こえた）	年齢数 - 10
	ナースিংホーム居住者	+ 10
合併症	悪性腫瘍	+ 30
	肝疾患	+ 20
	うっ血性心不全	+ 10
	脳血管障害	+ 10
	腎疾患	+ 10
身体所見	意識レベルの変化	+ 20
	呼吸数 30/分以上	+ 20
	収縮期血圧 90 mmHg 未満	+ 20
	体温 35℃ 未満，または 40℃ 以上	+ 15
	脈拍数 125/分以上	+ 10
検査値	pH 7.35 未満（必須としない）	+ 30
	BUN 30 mg/dL 以上	+ 20
	Na 130 mEq/L 未満	+ 20
	グルコース 250 mg/dL 以上	+ 10
	Ht 30% 未満	+ 10
	PaO ₂ 60 Torr 未満（SpO ₂ 90% 未満）	+ 10
	胸水の存在	+ 10

表 3. PORT スコア

PORT スコア	1	2	3	4	5
PSI 合計点	点数なし	≤70 点	71～90 点	91～130 点	>130 点

・院内肺炎

(1) 選択基準

- ①病院、ナーシングホーム、リハビリテーション施設などに入院または入院後 48 時間以上経過し、新しい院内肺炎の症状があり、胸部 X 線または CT 画像上に新しい浸潤影、あるいは浸潤影の悪化のある患者
- ②発熱、白血球数の増加および CRP 陽性
 - ・発熱：37℃ 以上（腋窩計測）ⁱⁱⁱ⁾
 - ・白血球増加（白血球 $>10,000/\text{mm}^3$ ），あるいは桿状核球 $>15\%$ ，あるいは白血球減少（白血球 $<4,500/\text{mm}^3$ ）
 - ・CRP 陽性
- ③以下の臨床症状・所見のなかから抗菌薬の特長や実施する臨床試験の性格に応じて、適宜、適切な項目ならびに項目数をみたとす患者
 - ・咳
 - ・新たに膿性痰，あるいは気道から分泌物がある。あるいは喀痰の性状の悪化を認める。
 - ・聴打診上の異常所見（湿性ラ音，打診での濁音，呼吸音の減弱など）
 - ・呼吸困難，頻呼吸，呼吸数上昇（ >30 回/min）のうちいずれか一つあるいはすべてが悪化
 - ・低酸素血症

(2) 除外基準

他の領域でも規定される一般的な除外基準に加えて，以下の基準をみたとす患者を除外する。

- ①閉塞性肺炎の既往のある患者。ただし，COPD の患者は除外しない。
- ②肺がんが主たる疾患の患者，あるいは肺に転移性の悪性腫瘍がある患者
- ③嚢胞性線維症，AIDS，ニューモシスチス肺炎（疑い例も含む），活動性肺結核（疑い例も含む）の患者
- ④循環不全あるいは血圧維持に昇圧剤などを必要とし，適切な急速輸液をしているにもかかわらず，収縮期血圧が 2 時間以上 <90 mmHg を示すようなショック状態の患者
- ⑤重複感染があり，追加の全身的な治療を必要とする患者，あるいはその疑いのある患者
- ⑥免疫抑制剤による慢性的な免疫抑制療法を受けている患者
なお，ステロイドの全身投与を受けている症例（プレドニゾロンに換算して，1 日 10 mg を超える投与）を組み入れる場合は，ステロイドの使用状況で層別解析を行うことが必要である。
- ⑦好中球数が $<1,000/\text{mm}^3$ のような好中球減少症の患者

3) 観察時期・項目

・登録時の来院

登録時には以下の情報を収集して症例報告書に記録することが望ましい。なお，観察項目および測定項目のグレード基準を表 4 および表 5 に示す。

- ・既往歴
- ・バイタルサインを含むベースラインの徴候および症状
- ・胸部 X 線検査または CT 画像（CT 画像の場合，治療前後で一貫して浸潤影の消長が追跡できること）
- ・PORT スコアおよび算出値
- ・微生物学的検査用の検体：グラム染色，喀痰培養検査，血液培養検査，その他の迅速診断検査で規定されている適切な量の検体
- ・臨床検査：血液学的検査，生化学的検査，その他必要に応じた検査

表 4. 観察項目

身体所見	意識レベル, 呼吸数, 収縮期血圧, 体温, 脈拍, 咳嗽, 喀痰量・喀痰性状, ラ音, 胸痛, 呼吸困難, 脱水症状, 低酸素血症 (チアノーゼ), 胸水
検査値	動脈血 [PaO ₂ (または SpO ₂), pH (可能なら)], BUN, Na, グルコース, ヘマトクリット, CRP, 白血球数, 赤沈, 胸部 X 線 (または CT)
合併症の有無	悪性腫瘍, 肝疾患, うっ血性心不全, 脳血管障害, 腎疾患

表 5. 測定項目のグレード基準

測定項目	グレード基準	
体温	最高体温	
咳嗽	+++	(睡眠が障害される)
	++	(中等度)
	+	(軽度)
	-	(なし)
喀痰量	++++	(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)
喀痰性状	P	(膿性)
	PM	(膿粘性)
	M	(粘性)
呼吸困難	++	(Fletcher-Hugh-Jones 分類: II 以上)
	+	(Fletcher-Hugh-Jones 分類: I 程度)
	-	(なし)
胸痛	+ (あり), - (なし)	
胸部ラ音	++ (著明), + (軽度), - (なし)	
脱水症状	+ (あり), - (なし)	
チアノーゼ	+ (あり), - (なし)	
胸水	+ (あり), - (なし)	

・治療中の来院

各被験者の治療期間中の徴候および症状を評価する。

来院頻度は, 評価項目を一定時点で評価するか, あるいは症状消失までの時間を評価項目として使用するかで異なる。症状消失までの時間の評価項目について投与群間で差を検出するには, 評価の回数を増やす可能性がある。当該評価は, 患者の来院中に担当医師が実施するか, あるいはバリデーションされている患者日誌 (PRO 測定ルール) (PRO: Patient-reported outcome) を用いることも可能である。

担当医師は, 試験薬投与後 42~72 時間の来院で患者を臨床的に評価し, 臨床症状の増悪が認められないことを確認すること。症状の増悪が認められる, あるいは症状の改善が認められない患者では, 「治療無効」と判断し, 適切な代替の抗菌薬治療に変更すること。当該患者における適切な代替の抗菌薬治療開始のための特別な基準を試験実施計画書に規定すること。なお, 適切な代替の抗菌薬治療を開始する前に, 微生物学的評価のための適切な検体を採取すること。

担当医師は, 症状の増悪が認められる, あるいは症状の改善が認められない患者 (適切な代替の抗菌薬治療を開始する患者) と, 症状の改善は遅いが割付けた試験薬治療を維持して最終的に治癒する患者とを鑑別することが重要である。

治療無効例では, 適切な代替の抗菌薬治療に変更し, 必要に応じて他の治療に変更する必要がある。

適切な代替の抗菌薬治療に変更する患者については, 試験実施計画書に規定した評価を実施し, TOC および EOT の両方の評価項目に対して「治療無効」と判断する。

・治療終了時 (EOT: End of treatment) の来院

割付けた試験薬治療の終了時点で患者を臨床的に評価すること。担当医師は有害事象および自覚症状・他覚所見について調査し, 適切な臨床検査および胸部 X 線検査 (または CT 検査) を実施すること。

試験実施計画書に規定の期間を超えて試験薬を継続投与する必要がある場合は、治療延長のための客観的基準を試験実施計画書に規定すること。

臨床的改善が認められない、あるいは徴候および症状が進行した患者は、「治療無効」と判断し、適切な代替の抗菌薬治療を実施すること。

・ 治癒判定時（TOC：Test of cure）の来院

治癒判定時は、割付け時点から起算して一定の時点に実施すること（試験薬投与終了後5～10日）。

当該来院日には、担当医師は有害事象および自覚症状・他覚所見について調査し、適切な臨床検査および胸部 X 線検査（または CT 検査）を実施すること。

・ 患者日誌（PRO 測定ツール）の活用

臨床症状の変化を把握するため、患者日誌（PRO 測定ツール）の使用を推奨する。明確で信頼性のある PRO 評価を実施するためには、患者への質問は標準化し、適切なスコアを設定する。患者本人が記録した症状を質問者が解釈して記録してはならない。PRO 測定の作成に関しては、FDA ガイダンス⁶⁾を参照すること。

4) 臨床効果判定基準（肺炎）

有効性の判定は、臨床効果および微生物学的効果で行われる。以下に臨床効果の判定基準を示す（微生物学的効果の判定基準は次章を参照）。

(1) 治癒判定（TOC）（主要評価）

① 治癒：EOT 時に、症状・所見・胸部画像が消失あるいは改善し、その後、再発・再燃がなく、代替の抗菌薬治療（以下、後抗菌薬と略す）が不要であった場合

（補足）

a. 下記の基準をすべて満たす場合を「治癒」とする。

ア) EOT 時に「有効」と判定された症例

イ) EOT 時以後、後抗菌薬が不要であった症例

ウ) 体温、白血球数および CRP について、EOT 時と比べ、後抗菌薬が必要と判断されるほどの悪化項目が 1 項目もない症例^{iv)}

エ) 症状について、EOT 時と比べ改善傾向が持続、もしくは後抗菌薬が必要でないと判断される症例^{v)}

オ) 胸部画像について、EOT 時と比べ、さらに改善している症例^{vi)}

b. 胸部画像は、陰影の拡がりや濃度を基準にして判定する。

② 治癒せず：症状・所見・胸部画像が不変あるいは悪化した場合で、後抗菌薬を必要とした場合

（補足）

a. 下記の基準のいずれかに該当する場合を「治癒せず」とする。

ア) 上記の「治癒」の判定基準（補足）ア)～オ) のすべてをみたせない症例

イ) 当該疾患により死亡した症例

③ 判定不能：下記の基準のいずれかに該当する場合

a. 治癒判定時に来院がないなど、症状・所見の情報が欠如している場合

b. 体温、白血球または CRP の悪化の原因が、原疾患以外に明確な理由がある場合

c. 症状・所見の消失あるいは改善は認められたが、治癒判定時までに対象疾患以外に対して抗菌薬（全身投与）が投与された場合

(2) 治療終了時（EOT）（副次的評価）

① 有効：下記の a. をみだし、さらに b. または c. のいずれかをみだし、残りの項目に悪化がない場合

a. 肺炎の症状・所見の消失あるいは改善

・ 発熱、咳嗽、喀痰（量、性状）、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音で判定する。

・ 1 項目以上の症状・所見が改善すること。

・ 試験開始時（組み入れ時）に有熱の症例では、発熱の改善を必須とする。

・ 試験開始時（組み入れ時）の体温から低下していれば、37.0℃ 以上あっても発熱の改善と扱う。

b. 胸部画像におけるすべての異常所見が消失あるいは最悪時からの改善

・ 陰影の拡がりや濃度を基準にして判定する。

c. 炎症所見が消失あるいは改善

・ 白血球数 9,000/mm³ 以下への改善もしくは CRP 最高値からの低下のいずれかをみだし、悪化した項目がないこと。なお、白血球数については、施設での正常値範囲内の上昇であれば、「悪化」とは判

定しない。

②無効：上記の「①有効」の条件をみたさない場合

③判定不能：下記の基準のいずれかに該当する場合

a. 治療終了時に来院がないなど、症状・所見の情報が欠如している場合

b. 体温、白血球、CRPの悪化の原因が、原疾患以外に明確な理由がある場合

(3) 投与3日後評価（副次的評価）

投与3日後の臨床効果（早期薬効評価）の有効例の定義は、投与3日後に著しい改善を認めた症例（4日後以降の投与終了・継続とは無関係）とする。評価基準は、EOT評価と同じ評価基準を用いることとする。

投与3日後評価は、これまでの誤解を繰り返さないために「有効」、「無効」ではなく、「早期治療効果あり」、「早期治療効果なし」と表記する。以前からCRPや胸部X線所見のタイムラグの問題が指摘されていることをふまえて、投与開始前に比べて、投与3日後のCRP値が上昇した症例や胸部X線が不変または悪化した症例については、「CRPや胸部X線所見が不変または悪化にもかかわらず、臨床症状および体温の改善がある場合」は「早期治療効果あり」、「CRPや胸部X線所見が不変または悪化し、臨床症状および体温が不変または改善がない場合」は「早期治療効果なし」と判定する。

2. 慢性呼吸器病変の急性細菌性増悪（慢性呼吸器病変の二次感染）

1) 疾患概念

- ・基礎疾患として呼吸器に慢性病変を有する疾患で、通常は過去2年以上にわたり、咳嗽ならびに喀痰が毎年3カ月以上続く場合における気道感染の急性増悪を“慢性呼吸器病変の急性細菌性増悪”とする。これまで“慢性肺疾患の急性増悪”としていた名称を改訂するが、基本的には同じ概念である。なお、添付文書上の名称は“慢性呼吸器病変の二次感染”である。
- ・慢性呼吸器病変とは、慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎などの気道疾患に加え、肺線維症、肺気腫症といった肺実質疾患、さらに陳旧性肺結核など気道、肺実質のいずれにも障害を有する疾患までを含めることとする。
 - ・COPDとするためには、肺機能検査を必要とする^{viii)}。
 - ・投与前の肺機能検査は、投与前6カ月以内で最新のものを使用する。
 - ・慢性気管支炎患者とは、喫煙歴があり、胸部画像から肺炎を否定し、肺気腫様状態がみられる患者で、気道感染を繰り返す病歴を有する患者と定義する。
- ・慢性呼吸器病変の急性細菌性増悪は、大きく分けて2つの病態が考えられる。一方は感染増悪を繰り返す反復感染群、もう一方は持続的に感染状態がみられる持続感染群である。前者は比較的初期もしくは基礎疾患軽症の場合にみられ、後者は罹病期間の長い例や基礎疾患の重い場合にみられる。臨床試験の対象としては、非感染時にも基礎疾患に伴う症状がある、あるいは下記の感染症重症難治化要因を有する反復感染患者群が望ましい。

<感染症重症難治化要因>

- ・65歳以上の高齢者
 - ・基礎疾患の慢性肺疾患の治療歴が5年以上ある患者
 - ・過去1年間の急性感染増悪歴が5回以上ある患者
 - ・非感染時で低肺機能の患者
- 低肺機能の基準は、
- 1) すべての酸素療法の必要な患者
 - 2) 肺機能検査で1秒率（FEV1/FVC）60%以下
 - 3) 同じく1秒量（FEV1）60%以下
 - 4) PaO₂ 65 Torr（SpO₂ 92%前後）以下 など
- ・過去に人工呼吸器による呼吸管理歴のある患者
 - ・基礎疾患として治療を要する循環器系疾患、糖尿病、各種悪性疾患、腎疾患
 - ・膠原病など感染に影響すると思われる疾病を有する患者
 - ・長期臥床中あるいは日常生活動作（ADL：Activities of Daily Living）低下の患者
 - ・抗菌薬投与中の、あるいは直前まで投与されていた患者
- ・主な臨床症状は、喀痰（膿性痰）、咳嗽の増加、呼吸困難感の悪化、全身症状としての発熱、頭痛、全身倦怠感などである。検査成績では、白血球増多、CRP値、赤沈値の亢進などの炎症反応に加え、動脈血ガス分析での低酸

素血症などである。

2) 対象患者

(1) 選択基準

病歴や胸部 X 線などによって急性気管支炎や肺炎を除外し、慢性呼吸器病変の存在が確認されていることが必要であること。CT 画像で気道周囲の炎症が確認されても可（肺炎としない）とする。

さらに採用の必須条件として、

- 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
- ②CRP の増加 (≥ 0.7 mg/dL, あるいは施設上限値をこえるもの)
- これに加えて下記の項目の条件をみたしていることが望ましい。
- ③原因菌が明確か、または原因菌が確認される可能性の高い良質な検体 (P 痰) が得られるもの
- ④発熱: 37°C 以上 (腋窩計測)ⁱⁱⁱ⁾
- ⑤末梢白血球数増多 ($\geq 8,000/\text{mm}^3$, あるいは施設上限値をこえるもの)
- ⑥呼吸困難感の悪化または全身倦怠感
- ⑦低酸素血症 (またはその悪化)

(2) 除外基準

他の領域でも規定される一般的な除外基準に加えて、以下の基準をみたす患者を除外する。

- ①嚢胞性線維症、活動性肺結核および非結核性抗酸菌症 (疑い例も含む) の患者
- ②他の抗菌薬の併用を必要とする患者、ただし、マクロライド少量長期療法を試験参加前から継続している患者で投与量の変更のないものは除く。
- ③免疫抑制剤による慢性的な免疫抑制療法を受けている患者
なお、ステロイドの全身投与を受けている症例 (プレドニゾロンに換算して、1 日 10 mg を超える投与) を組み入れる場合はステロイドの使用状況で層別解析を行うことが必要である。
- ④試験薬の効果の解釈が複雑となる可能性がある重篤な肺悪性腫瘍、うっ血性心不全、気管支拡張症、気胸などの合併症を有する患者

3) 観察時期・項目

・登録時の来院

登録時には以下の情報を収集して症例報告書に記録することが望ましい。

(1) 既往歴および人口統計学的特性

- ・基礎疾患
- ・使用中の薬剤
- ・以前に認められ明確な記録がある明らかな急性気管支炎のエピソード、その情報源 (カルテまたは患者の記憶など)、日付、治療内容、転帰など
- ・過去の肺機能検査結果を含む COPD の詳細な既往歴。これは診療録など客観的情報源から入手することが最も望ましい。
- ・喫煙歴
- ・現在または過去に使用した抗菌薬および使用理由
- ・以前の増悪時に喀痰から分離された細菌および抗菌薬に対する感受性

(2) 症状

- ・ベースライン時 (増悪前) の症状

(3) 徴候

- ・バイタルサインおよび体温
- ・胸部 X 線検査 (必要に応じて CT 検査)^{viii)}
- ・臨床検査: 血液学的検査, 生化学的検査, その他必要に応じた検査

・治療中の来院

III-1-3) 「観察時期・項目」の“治療中の来院”を準用する。

・治療終了時 (EOT: End of treatment) の来院

III-1-3) 「観察時期・項目」の“治療終了時 (EOT) の来院”を準用する。

・治癒判定時 (TOC: Test of cure) の来院

治癒判定時は、割付け時点から起算して一定の時点に実施する (試験薬投与終了後 7~14 日)。

当該来院日には、担当医師は有害事象および自覚症状・他覚所見について調査し、適切な臨床検査を実施する。

・患者日誌（PRO 測定ツール）の活用

III-1-3)「観察時期・項目」の“患者日誌（PRO 測定ツール）の活用”を準用する。

4) 臨床効果判定基準（慢性呼吸器病変の急性細菌性増悪）

有効性の判定は、臨床効果および微生物学的効果で行われる。以下に臨床効果の判定基準を示す（微生物学的効果の判定基準は次章を参照）。

(1) 治癒判定時（TOC）（主要評価）

- ①治癒：EOT 時に、症状・所見が消失あるいは改善し、その後、再発・再燃がなく、代替の抗菌薬治療（以下、後抗菌薬と略す）が不要であった場合

（補足）

下記の基準をすべてみたす場合を「治癒」とする。

ア) EOT 時に「有効」と判定された症例

イ) EOT 時以後、後抗菌薬が不要であった症例

ウ) 体温、白血球数および CRP について、EOT 時と比べ、後抗菌薬が必要と判断されるほどの悪化項目が 1 項目もない症例^{iv)}

エ) 症状は、EOT 時と比べ改善傾向が持続、もしくは後抗菌薬が必要でないと判断される症例^{ix)}

- ②治癒せず：症状・所見が不変あるいは悪化した場合で、後抗菌薬を必要とした場合

（補足）

下記の基準のいずれかに該当する場合を「治癒せず」とする。

ア) 上記の「治癒」の判定基準（補足）ア)～エ) のすべてをみたせない症例

イ) 当該疾患により死亡した症例

- ③判定不能：下記の基準のいずれかに該当する場合

a. 治癒判定時に来院がないなど、症状・所見の情報が欠如している場合

b. 体温、白血球または CRP の悪化の原因が、原疾患以外に明確な理由がある場合

c. 症状・所見の消失あるいは改善が認められたが、治癒判定時までに対象疾患以外に対して抗菌薬（全身投与）が投与された場合

(2) 治療終了時（EOT）（副次的評価）

- ①有効：下記の a. および b. をみたす場合

a. 症状・所見の消失あるいは改善

・咳嗽、喀痰（量、性状）、発熱、呼吸困難、全身倦怠感など、試験開始時（組み入れ時）の症状・所見の改善の程度で判定する。

・咳嗽または喀痰の改善は必須とする。

・試験開始時（組み入れ時）に咳嗽、喀痰以外の症状・所見がある場合、1 項目以上の症状・所見が改善する。

・試験開始時（組み入れ時）に有熱の症例では、発熱の改善を必須とする。

・試験開始時（組み入れ時）の体温から下熱していれば、37.0℃ 以上あっても発熱の改善と扱う。

b. 炎症所見が消失あるいは改善

・白血球数 8,000/mm³ 以下への改善もしくは CRP 最高値からの低下のいずれかをみだし、悪化した項目がないこと。なお、白血球数については、施設での正常値範囲内の上昇であれば、「悪化」とは判定しない。

- ②無効：上記の「①有効」の条件をみたさない場合

- ③判定不能：下記の基準のいずれかに該当する場合

a. 治療終了時に来院がないなど、症状・所見の情報が欠如している場合

b. 体温、白血球、CRP の悪化の原因が、原疾患以外に明確な理由がある場合

(3) 投与 3 日後評価（副次的評価）

投与 3 日後の臨床効果（早期薬効評価）の有効例の定義は、投与 3 日後に著しい改善を認めた症例（4 日後以降の投与終了・継続とは無関係）とする。評価基準は、EOT 評価と同じ評価基準を用いることとする。

投与 3 日後評価は、これまでの誤解を繰り返さないために「有効」、「無効」ではなく、「早期治療効果あり」、「早期治療効果なし」と表記する。以前から CRP のタイムラグの問題が指摘されていることをふまえて、投与開始前に比べ

て、投与3日後のCRP値が上昇した症例については、「CRPが不変または悪化にもかかわらず、臨床症状および体温の改善がある場合」は「早期治療効果あり」、「CRPが不変または悪化し、臨床症状および体温が不変または改善がない場合」は「早期治療効果なし」と判定する。

IV. 新規抗菌薬の微生物学的評価

1. 微生物学的検査

1) 微生物学的検査の種類

呼吸器感染症の微生物学的検査の方法は、培養検査、血清診断、抗原検出および遺伝子診断法などがある。特に最近では、免疫クロマトグラフィー法を用いた迅速診断キットが開発され、その感度と特異度の点からも臨床的有用性が確認されている。一方、これらの診断法のなかには研究用として活用されているものもある。このように培養検査以外の微生物学的検査法は、感染症の診断および原因菌の推定には有用であることも多いが、有効性判定に用いる場合には十分な注意が必要である。したがって、微生物学的効果の判定を行ううえでは、培養検査の結果を優先し、抗菌薬の特長および対象菌種を考慮して適切な検査法が選択されなければならない。

2) 微生物学的検査の検体

呼吸器感染症の微生物検査の検体には、呼吸器由来の喀痰および血液が重要である。

適切な検体の採取は最も重要であり、感染局所からの検体を得られるように規定されるべきである。特に喀痰は常在菌による汚染が避けられないため、汚染菌をできる限り減少させるような手順書が必要となる。非侵襲的な検体採取方法として、口腔洗浄後の採痰およびネブライザー吸入後の誘発採痰などがある。侵襲的な検体採取方法として、気管内採痰、気管支肺胞洗浄(BAL)および経気管吸引法(TTA)などがある。

微生物検査に必要な検体量が採取されているかどうかに加えて、検査に値する検体かどうかの質的評価が必要になる。喀出痰に対しては、肉眼的評価(Miller & Jones 分類でP1~P3など)と顕微鏡的評価(Geckler 分類で4~6群など)を応用することにより、微生物検査に適した検体かどうかの評価が可能となる。

採取された検体は、速やかに微生物検査に輸送されなければならない。特に低温で死滅しやすい菌、あるいは嫌気性菌の関与が疑われる検体においては、輸送温度や輸送培地(嫌気性菌用トランスポートなど)を適切に規定する。また、検体の採取から微生物検査が実施されるまでの許容時間を設定することにより、信頼性の高い検査が可能となる。

2. 原因菌の特定

原因菌の特定には、定量培養あるいは半定量培養が有用であり、塗抹鏡検検査で好中球による貪食像と合わせて判定する。通常、臨床所見や炎症所見があるが、貪食像が認められない場合でも、 10^6 CFU/mL以上の菌量があれば原因菌と考えられる。臨床症状や炎症所見が乏しい場合には、 10^6 CFU/mL以上であっても原因菌とはみなさない。また、 10^6 CFU/mL以下であっても、*Streptococcus pneumoniae* や *Haemophilus influenzae* などの場合は原因菌であることが多いので、塗抹鏡検の結果を精査することが重要である。なお、気管内採痰あるいは気管支肺胞洗浄(BAL)などの場合は、 10^3 CFU/mL以上の菌量があれば原因菌の可能性が高い。

肺炎球菌は、尿中抗原検査が陽性的場合、原因菌と考えられる。しかし、治験薬の種類によっては感受性の結果が重要な場合もあり、分離培養陰性的場合、原因菌と判定しない場合もあり得る。レジオネラも、尿中抗原検査が陽性的場合、原因菌と考えられる。しかしながら、レジオネラ尿中抗原検査では、基本的に陽性となるのは *Legionella pneumophila* 血清型1のみであり、他の血清型の *L. pneumophila*、その他のレジオネラ属菌種では陰性となることを知っておかなければならない。また、レジオネラや肺炎球菌の尿中抗原は、いったん、陽性になると数週間にわたって抗原排出が持続することが知られている。繰り返し感染を起こしている宿主では、今回のエピソードによる陽性か、感染の既往によるものか、慎重に判断しなければならない。

マイコプラズマ・ニューモニエ、クラミドフィラ、レジオネラは、喀痰を用いたPCR法などによる遺伝子検査で陽性的場合、原因菌と考えられる。

マイコプラズマ・ニューモニエ、クラミドフィラ、レジオネラは、基本的に急性期と回復期の2ポイントにおける血清抗体価(IgG, IgMなど)を測定し、ペア血清で4倍以上の上昇が認められれば、原因菌と考えられる。ただし、急性期にすでに有意な抗体価の上昇がみられている場合には回復期で逆に抗体価が減少する症例もみられる。このような場合を想定して、急性期の有意に高い抗体価をもって原因菌と考えてもよい。また、免疫不全患者、免疫抑制剤・抗がん剤投与患者などにおいては、病原体に対する抗体産生反応が十分にみられないこともあり、この場合には血清診断法では偽陰性となることに注意しなければならない。

3. 薬剤感受性

原因菌として分離された株を対象に各種抗菌薬に対する薬剤感受性試験を実施する場合には、通常、日本化学療法学会や米国の Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の規定する方法に準じて微量液体希釈法あるいは寒天平板希釈法により測定する。CLSI は各種抗菌薬の菌種ごとの感性・耐性の判定基準を報告しており、検査結果の解釈には有用である。多施設共同試験において最小発育阻止濃度 (MIC) を測定する場合には、分離同定された原因菌は、可能な限り同一機関で検査が実施されるべきである。また、抗菌薬投与前後における原因菌の MIC を測定することにより、耐性菌の誘導および臨床効果との関連について有用な情報が得られることになる。

4. 微生物学的効果の評価

微生物学的な視点から見た有効性の評価は、原則として抗菌薬投与終了時・治癒判定時における分離培養結果に基づく原因菌の消長から判断する。上述した原因菌の特定に用いられる尿中抗原検査および血清抗体値など培養検査以外の検査は、現時点において、微生物学的効果判定に用いることは望ましくない。ただし、抗菌薬の特性から別の評価系が必要な場合、あるいは対象となる菌種が特別な場合には、適切な評価基準を設定する必要がある。例えば、特殊な耐性菌を対象とするような場合は、それらの菌が保有する薬剤耐性因子を遺伝子レベルで調べ、それをマーカーとして菌の消長を調べることも、単に原因菌に対する効果のみならず、菌交代現象の動向、あるいは新たな耐性菌出現の有無等の広範な検討に役立つ可能性がある。そのためには、これらの検証に必要な検査手順と適切な評価基準を予め設定する必要がある。

原因菌として複数の細菌が考えられる場合には、症例単位の微生物学的効果判定の他にそれぞれの原因菌に対して微生物学的効果の評価する。この場合にも、補助的にそれぞれの菌に対する遺伝子診断を利用することにより、症例単位の微生物学的効果判定の他、それぞれの病態に関与する微生物の動態の評価にある程度は役立つ可能性がある。また、原因菌別の微生物学的効果とそれぞれの薬剤感受性試験成績との相関についても考察を行い、有効性の評価を行うべきである。

1) 原因菌別の微生物学的効果

微生物学的効果の判定基準として採用すべき項目を規定する必要がある。また、推定される原因菌ごとに治療終了時 (EOT) および治癒判定時 (TOC)、必要に応じて追跡評価時 (LTFU: long-term follow up) に判定する。表 6 には、臨床試験で認められる微生物学的な事象を網羅したが、生物統計の観点から微生物学的効果の判定は、「消失」、「推定消失」、「存続」、「推定存続」および「判定不能」で評価することが望ましい。

表 6. 原因菌別の微生物学的効果の判定

判定	定義	解析上の取扱い
消失	適切に採取された検体から、当該抗菌薬の投与後に原因菌が検出されなかった場合。	消失
推定消失	治療によって臨床症状が改善または消失し、当初の感染病巣から検査に適した検体が得られなくなった場合、原因菌は消失したものと推定する。	
存続	感染病巣から当初の原因菌が検出された場合。	
推定存続	臨床症状の改善がみられず、適切に採取された検体からの分離培養が不可能あるいは実施されなかった場合、原因菌は存続していると推定する。	存続
再燃*	原因菌の消失が証明されるが、それ以降に再び同じ感染部位の検体から同じ病原微生物が検出された場合である。主に治癒判定時に対する再燃判定時の評価に用いる。	
判定不能	微生物学的検査は実施されたが、原因菌が分離または推定できなかった。あるいは、種々の理由により微生物学的検査が実施されなかったなどの場合。	除外

*: 必要に応じて採用可能

2) 被験者別の微生物学的効果

被験者ごとにも微生物学的効果を判定するが、この場合、複数菌感染も考慮し、必要に応じて、「菌交代症」および「重複感染」などの判定を採用できる。

表7に被験者別の微生物学的効果の判定および解析上の取扱いを示す。被験者別の菌消失率の解析では、「消失」および「推定消失」に加え、当該抗菌薬が感受性を有する病原菌は消失し、予定する適応菌種に含まれない病原菌が新たに出現する「菌交代症」は、微生物学的効果としても「消失」と取り扱う。「判定不能」は母数に含めない。複数菌感染の場合、微生物学的効果の解析で「消失」と取り扱うには原因菌のすべてが消失していることとする。

表7. 被験者別の微生物学的効果の判定

判定	定義	解析上の取扱い
消失	適切に採取された検体から、当該抗菌薬の投与後に原因菌が検出されなかった場合。	消失
推定消失	治療によって臨床症状が改善または消失し、当初の感染病巣から検査に適した検体が得られなくなった場合、原因菌は消失したものと推定する。	
菌交代症*	治療により当初の原因菌は消失し、それ以外の当該抗菌薬に感受性を示さない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た場合。	
存続	感染病巣から当初の原因菌が検出された場合。	存続
推定存続	臨床症状の改善がみられず、適切に採取された検体からの分離培養が不可能あるいは実施されなかった場合、原因菌は存続していると推定する。	
重複感染*	当初の原因菌が存続するとともに異なる新たな微生物の出現をみることがある。これに伴って、臨床的あるいは検査上の感染所見が持続もしくは増悪する場合を重複感染とする。	
再燃*	原因菌の消失が証明されるが、それ以降に再び同じ感染部位の検体から同じ病原菌が検出された場合である。主に治癒判定時に対する再燃判定時の評価に用いる。	
判定不能	種々の理由により微生物学的検査が実施されなかったなど、上述のいずれの判定もできない場合。	除外

*：必要に応じて採用可能

5. 菌消失率

通常、原因菌の消失率は以下の式に従い消失率を求める。

$$\text{菌消失率 (\%)} = (\text{「消失」} + \text{「推定消失」}) / \text{微生物学的 PPS 解析対象集団} \times 100$$

原因菌別の菌消失率の解析では、「消失」および「推定消失」は、微生物学的効果としても消失と取り扱う。「判定不能」は母数に含めない。

V. 解析対象集団

- ・試験の仮説と解析の手法については試験開始前に決定すること。試験の目的が投与群間に差があるとした場合にはその差を検出するための十分な検出力を有すること。
- ・各種解析対象集団は以下のように定義する。

①安全性解析対象集団：

- ・試験期間中に試験薬を少なくとも1回投与されたすべての患者

②ITT (intent-to-treat) 解析対象集団：

- ・無作為割付けされたすべての患者

③MITT (modified intent-to-treat) 解析対象集団：

- ・微生物学的 intent-to-treat 解析対象集団と呼ばれる場合もある。
- ・試験薬が抗菌活性を有し、呼吸器感染症を引き起こすことが既知の原因菌が特定される、あるいは非定型病原菌が原因菌であることが裏付けられたすべての無作為割付け患者とする。上記の原因菌には、血中、適切な喀痰検体中で検出される原因菌、あるいは尿中抗原検査などのその他の検査で検出される原因菌が含まれる。
- ・無作為割付け後に発現したイベント（追跡調査不能など）に基づき患者を MITT 解析対象集団から除外しな

いこと。

④試験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS: per-protocol-set):

- ・ITT 解析対象集団の定義をみだし、試験実施計画書に規定した試験の重要な構成要素を遵守した患者

⑤微生物学 PPS 解析対象集団 (BPPS: bacteriological per-protocol-set):

- ・MITT 解析対象集団の定義をみだし、試験実施計画書に規定した試験の重要な構成要素を遵守した患者
- ・試験実施計画書で併用を認めた抗菌薬以外の抗菌薬の併用投与は、治癒判定 (TOC) が終了するまで許可しないこと。代替の抗菌薬治療が必要な患者は、「治療無効」と判断し、ITT, MITT および PPS に含めること。

VI. 終わりに

本評価法は、国内試験のみならず国際共同試験にも使用可能な評価法とするために、国内の考え方をふまえて、グローバルな視点からの改訂も試みた。そのため、従来の評価法とは考え方や視点が一部異なっていることから、本評価法を使用する際には注意が必要である。

耐性菌が蔓延した国 (例えば海外) において、耐性菌による呼吸器感染症に対する新規抗菌薬の評価がなされ、その評価が本評価法に類似したものである場合、耐性菌が蔓延していない国 (例えば国内) の製造承認申請に活用できるものとする。この活用が可能となれば、ひいては臨床試験における「膨大な費用の軽減」と「時間の短縮」につながると考える。

今後は、本評価法をふまえて臨床試験を実施いただくことを強く希望する。そして臨床試験で活用するなかで本評価法が漸次改良されていくことを期待する。

※注釈

- i) 1998 年に発表された「抗菌薬臨床評価のガイドライン」(平成 10 年 8 月 25 日付医薬審第 743 号) の改訂版である。日本化学療法学会の抗菌薬臨床評価ガイドライン改訂委員会にて改訂され、2010 年 8 月にパブリックコメントが募集された。現在、厚生労働省医薬食品審査管理課にて最終化が進められている。
- ii) 2005 年に米国にて提唱された医療ケア関連肺炎 (HCAP: healthcare-associated pneumonia) は、わが国でもその重要性が認識され、ガイドライン作成が進められた。その作業過程で、わが国と欧米各国との医療制度や文化の差がきわめて大きいことも明らかとなり、HCAP の概念や定義をそのまま導入することは難しいと判断され、医療・介護関連肺炎 (NHAP: nursing health-care-associated pneumonia) と定義された。
- iii) 国内では腋窩計測が一般的であるが、国際共同試験など海外試験の基準 (口腔や直腸計測など) との整合性が必要な場合には臨床試験ごとにすり合わせを行うこと。
- iv) 体温、白血球数、CRP の悪化とは、数値上のわずかな上昇ではなく、明らかな悪化とする。
- v) 症状の改善については、完全消失を求めるものではなく、肺炎発症前の症状に回復したことをもって正常化、すなわち有効基準に達したものと判断する。
- vi) 胸部画像の改善については、完全消失を求めるものではない。今回の治療対象である新たな浸潤影あるいは浸潤影の悪化が、ある程度改善したが、器質化によってこれ以上の改善が望めない場合は、改善扱いとする。
- vii) 投与開始前の肺機能検査を実施していない COPD とと思われる患者については、登録時は慢性気管支炎として、急性細菌性増悪の治癒後に肺機能検査を実施し COPD とすることも可とする (国際共同試験では不可)。
- viii) 肺炎、うっ血性心不全、悪性腫瘍など他の合併症を除外するためにベースラインに胸部 X 線検査 (必要に応じて CT 検査) を実施すること。特定の患者における肺塞栓症の除外にはスパイラル CT および D-dimer 検査も可能である。
- ix) 症状の改善については、完全消失を求めるものではなく、増悪前の症状に回復したことをもって正常化、すなわち有効基準に達したものと判断する。

引用文献

- 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 (案)—1997 年 6 月。日化療会誌 1997; 45: 762-78
- 2) Guidance for Industry Community-Acquired Bacterial Pneumonia: Developing Drugs for Treatment DRAFT GUIDANCE. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), March 2009
- 3) Guidance for Industry Acute Bacterial Exacerbation of Chronic Bronchitis—Developing Antimicrobial Drugs for Treatment DRAFT GUIDANCE. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration

tion Center for Drug Evaluation and Research (CDER), July 1998

- 4) Guidance for Industry Acute Bacterial Exacerbations of Chronic Bronchitis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Developing Antimicrobial Drugs for Treatment DRAFT GUIDANCE. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), August 2008
- 5) 社団法人日本化学療法学会抗微生物薬安全性評価基準検討委員会 最終報告「抗微生物薬安全性評価基準」。日化療会誌 2010; 58: 141-50
- 6) Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims DRAFT GUIDANCE. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologies Evaluation and Research (CBER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH), February 2006