

薬生薬審発 1023 第 3 号
平成 29 年 10 月 23 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて

抗菌薬の製造販売の承認申請を目的として実施される臨床試験のガイドラインについては、「抗菌薬臨床評価のガイドライン」について」（平成10年8月25日付け医薬審第743号厚生省医薬安全局審査管理課長通知。以下「旧GL通知」という。）によりお示ししています。

「抗菌薬臨床評価のガイドライン」の作成から15年以上が経過し、この間、に世界で共通した試験成績を利用して承認審査を行い、全世界同時進行的に医薬品の開発を行うケースが増えたことや、抗菌薬の承認に必要とされるデータを日米欧の規制当局間で共通化する必要性が認識されつつあること等を踏まえ、今般、別紙のとおり、新たに「抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン」を作成しました。

本ガイドラインは、現時点における科学的知見に基づく基本的考え方をまとめたものであり、学問上の進歩等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よう求めるものではありません。また、既に臨床試験が開始されている等の合理的理由に基づくものについても同様です。

つきましては、その旨御了知の上、貴管下関係業者等に対し周知方御配慮願います。

なお、本日をもって旧 GL 通知は廃止します。

抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン

目 次

1.	背景及び本ガイドラインの位置付け	1
2.	非臨床評価	2
2.1.	薬理試験	2
2.1.1.	細菌学的検討試験の意義	2
2.1.2.	<i>in vitro</i> 抗菌力	2
2.1.3.	作用機序・耐性機構	3
2.1.4.	<i>in vivo</i> 試験	3
2.1.5.	その他	3
3.	臨床評価	4
3.1.	臨床試験	4
3.1.1.	第Ⅰ相試験	4
3.1.2.	第Ⅱ相試験	4
3.1.3.	第Ⅲ相試験	4
3.1.3.1	適応疾患領域を限定して臨床開発を行う場合	5
3.1.3.2	2以上の適応疾患領域、広範な適応菌種を目指す場合	5
3.1.3.3	その他	5
3.2.	特殊集団における試験	6
3.2.1.	妊婦	6
3.2.2.	授乳婦	6
3.2.3.	腎機能低下又は肝機能低下を有する患者	6
3.3.	臨床試験の方法	6
3.3.1.	選択基準	6
3.3.2.	除外基準	6
3.3.3.	臨床試験の評価	7
4.	海外臨床データの利用	8
5.	安全性の評価	9
6.	参考	10
各論 1	敗血症・感染性心内膜炎	12
各論 2	皮膚軟部組織感染症	15
各論 3	整形外科領域感染症	18
各論 4	呼吸器感染症	21
各論 5	尿路性器感染症	28
各論 6	性感染症(尿道炎・子宮頸管炎)	33
各論 7	腹腔内感染症	39
各論 8	産婦人科領域感染症	43
各論 9	感染性腸炎	47
各論 10	眼科領域	49

各論 11	耳鼻咽喉科領域感染症	52
各論 12	歯科・口腔外科領域感染症	60
各論 13	クロストリジウム・ディフィシル関連腸炎	63
各論 14	小児感染症	66
各論 15	微生物学的評価法	72

別紙 適応菌種

〔総論〕

1. 背景及び本ガイドラインの位置付け

抗菌薬はヒトの生体に働く他の一般的な医薬品とは異なり、期待される主作用は病原菌への抗菌作用で、宿主に対しては副作用として働くことが多い。このため、感染による症状・所見に対する効果及び抗菌薬使用時の安全性について、臨床的な評価を行うとともに、感染症の原因となる病原菌を対象とした細菌学的な評価も行う必要がある。

1998 年以降の抗菌薬の臨床開発は『「抗菌薬臨床評価のガイドライン」について』（平成 10 年 8 月 25 日付け医薬審第 743 号）に準じて進められてきたが、その間、我が国における抗菌薬開発の流れは、広域抗菌薬から特定の菌種を対象とした抗菌薬や特定の感染症に標的を絞った抗菌薬の開発等に移行してきており、現状にそぐわない点も出始めている。また、近年、世界的な新興・再興感染症又は既存の抗菌薬に耐性を示す菌による感染症に対して有効な新規抗菌薬の開発が求められている。このような状況から、抗菌薬の臨床開発を行う上で問題となっていた課題を解決し、時代に即した内容にするため、公益社団法人 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価ガイドライン改定委員会（委員長：長崎大学 河野茂教授）の協力の下、今回ガイドラインの改定を行った。

本ガイドラインは全身性の抗菌薬の開発における臨床評価の概括的な指針を示したものであり、合理的根拠に基づくものであれば、必ずしも本ガイドラインにこだわることなく柔軟な対応が望まれる。

本ガイドラインが対象とする病原菌は一般細菌であり、抗酸菌、真菌、ウイルス等は含まれない。適応菌種、各疾患領域における評価項目等の各論については各論 1～15 に示す。

なお、医薬品の非臨床試験及び臨床試験の実施方法については、『医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令』（平成 9 年 3 月 27 日付け厚生省令第 28 号。GCP：Good Clinical Practice）等の関連の法令に加え、医薬品規制調和国際会議（ICH：International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use）による各ガイドライン、基準等に従うことが原則である。

2. 非臨床評価

本ガイドラインでは抗菌活性に関わる効力を裏付ける試験を対象とし、それ以外の副次的薬理試験、安全性薬理試験及び各種毒性試験に関しては取り扱わない。ただし、被験薬の抗菌活性と、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び各種毒性試験が関連する場合には、下記の各項目の中で記述する。

2.1. 薬理試験

2.1.1. 細菌学的検討試験の意義

細菌学的検討試験は、*in vitro* 試験及び感染動物モデルを用いた *in vivo* 試験によって、被験薬をヒトに使用する前に薬剤の特性や抗菌活性の特徴を探索することを目的としており、臨床的な効果を検討するために必要な知見をもたらす重要な非臨床試験の一つとして位置付けられる。

細菌学的検討試験は被験薬の特性に応じて異なるが、一般に以下の内容を検討することが推奨される。

- 1) 各種病原菌における薬剤感受性測定
- 2) 作用機序や耐性機構に関する検討
- 3) 感染動物モデルでの治療試験や感染防御効果に関する検討
- 4) その他（被験薬の特性に応じて PAE : Post-antibiotic effect、細胞内移行性、薬力学的相互作用等）

細菌学的検討試験から被験薬の特性を見出すことにより、被験薬が目標とする適応症及び適応菌種を検討するための情報及び臨床試験計画を立案する上での重要な情報が得られる。また、感染動物モデルを用いた *in vivo* 試験は、臨床における有効性を類推する試験として位置付けられ、臨床用量及び投与スケジュールに関する有用な情報が得られる。さらに、薬物動態も加味した細菌学的検討試験によって、被験薬の有効性を細菌学的に判断することは、稀な感染症や臨床評価が難しい疾患に対する有効性を検討する際に有用である。

2.1.2. *in vitro* 抗菌力

被験薬の *in vitro* 抗菌力を確認するために各種病原菌の薬剤感受性を検討する。対象菌種（標準菌株及び新鮮臨床分離株）に対する最小発育阻止濃度（MIC: Minimum Inhibitory Concentration）の検討は、Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）の標準法又は公益社団法人 日本化学療法学会の標準法が推奨される。想定される適応菌種のうち、高頻度に分離される代表的な細菌については、被験薬曝露時間と生菌数の関係（殺菌曲線）の検討等を行う。必要に応じて最小殺菌濃度（MBC: Minimum Bactericidal Concentration）や突然変異抑制濃度（MPC: Mutant Prevention Concentration）等についても検討を行う。また、培養条件による感受性の変動を検討することにより、生体内の感染状態における抗菌活性への影響を推察できることがある。

臨床試験における PK/PD 解析のターゲット値設定に関して、被験薬のプロファイル及び対象疾患の特性を勘案し、対象菌種における感受性分布を一つの目安とするほか、感受性分布と薬物動態パラメータを考慮した感性／耐性のカットオフ値としてブレイクポイントを定めることが有用な場合がある。また、CLSI 及び European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing（EUCAST）のブレイクポイントが決定していれば、その値が参考になる場合もある。

被験薬感受性に関する情報としては、通常、臨床分離株の最新の感受性データが必要であり、この感受性データも考慮して適応菌種の可能性を検討する。

2.1.3. 作用機序・耐性機構

2.1.3.1. 作用機序

新規の化学構造を有する被験薬では、その作用機序の解明が臨床開発における特徴付けに有用な情報をもたらすと考えられるため、作用機序を明らかにすることは重要である。

既知の化学構造を有する被験薬の場合は、構造活性相関から作用機序が推定可能であり、既知の標的タンパク等への作用や結合親和性の検討等を行う。特に、既存の類薬に耐性となった菌に対しても有効性が期待される被験薬について、その作用機序の相違を検討することは重要である。また、抗菌薬による細菌の形態学的変化の検討等から、被験薬の作用特性を見出すことも有用である。

2.1.3.2. 耐性獲得に関する情報

被験薬の耐性機構の検討について、*in vitro* における耐性菌の出現頻度の検討のみならず、出現した耐性菌の耐性機構を既知の耐性機構と比較検討することは、臨床使用後における耐性獲得及び耐性拡大の可能性を評価する点で有用となる。MPC が存在する可能性のある被験薬と菌種の組合せでは、薬物動態との関係において Mutant-Selection-Window (MSW) を検討することも有用である。既知の耐性機構との比較としては、酵素等による不活化の可能性や排出機構による影響の有無、耐性伝達の可能性に関する細菌学的検討を実施する等、同系統及び他系統の抗菌薬との交叉耐性の有無も含めて検討することが有用である。また、これらの情報に基づき、被験薬の耐性化を抑制するために必要な情報の収集に努める。

2.1.4. *in vivo* 試験

感染動物モデルを用いた試験として、敗血症モデル、呼吸器感染モデル等の利用可能な疾患モデルを用いて、有効性、安全性及び PK/PD を検討することは有用である。感染動物モデルを用いた検討を行う場合には、予め当該動物での被験薬の薬物動態の検討が必要である。動物における薬物動態の検討は、非臨床試験における抗菌活性以外の副次的薬理作用や安全性に関する情報等と照らし合わせて、被験薬の臨床における有効性、安全性及び薬物動態を検討する上での有用な情報となる。これらの成績から対象となる菌種及び疾患を検討する。

なお、宿主の免疫力との協力作用や炎症細胞への移行性等を検討し、これらが感染動物モデルでの試験成績との関連について考察することも、臨床試験における被験薬の有効性を支持する有用な情報となることがある。

2.1.5. その他

被験薬の特性に応じて、以下の検討を行うことも有用な情報を得られることがある。

2.1.5.1. PAE、post-sub-MIC Effect

薬剤特性によっては、PAE や post-sub-MIC Effect についての検討が必要である。*in vitro* において PAE が認められる被験薬では、大腿感染モデル等、感染動物モデルにおける有効性と *in vivo* における PAE について検討し、PK/PD 解析とともに臨床での有効性への影響について検討することが望ましい。

2.1.5.2. 細胞内移行性

細胞内寄生菌を対象とする被験薬については、細胞内移行性又は細胞質内濃度の情報が有用である。

2.1.5.3. 併用効果

実際の治療においては他の抗菌薬との併用投与も想定されることから、被験薬（又は他の抗菌薬）の作用特性から他の抗菌薬（又は被験薬）の薬効に影響を及ぼす可能性のある薬剤では、薬力学的相互作用（相乗作用、相加作用、阻害作用）を検討することは有用である。

3. 臨床評価

本項においては、国内で実施される臨床試験（本邦から参加する国際共同試験を含む）を念頭において、その留意点を記述する。ただし、このような開発においても海外臨床試験成績が利用可能な情報となる場合がある。

海外臨床試験成績の利用に際しては、海外臨床試験の実施時期、内因性民族的要因及び外因性民族的要因に留意した上で、どのような活用が可能であるか検討する（『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』（平成 10 年 8 月 11 日付け医薬審第 672 号）及び『国際共同治験に関する基本的考え方について』（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）参照）。

海外臨床試験成績を利用する抗菌薬の開発に当たっては、国内外における対象疾患の原因菌及び菌感受性も考慮する。

また、特定の病原菌や耐性菌又は疾病そのものの出現頻度が高い地域を含めた国際共同試験を実施すること等により、国内では稀な病原菌や疾病の薬効評価が可能となる場合がある。

3.1. 臨床試験

被験薬の有効性及び安全性の臨床評価は以下に示す臨床試験成績にて行い、PK/PD 解析も実施できるように必要なデータを集積することを検討する。検討に当たっては、非臨床試験での安全性に関する情報及び実施済みの各臨床試験から得られた有効性及び安全性に関する結果を十分に考慮し、次の段階に至る臨床試験を慎重に計画する。個々の試験における目標例数については、実施可能性等を考慮し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と相談した上で、設定することが推奨される。

3.1.1. 第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験は、臨床的な安全域、薬物動態等について検討することを目的とした臨床試験である。単回投与試験では、被験薬の血中濃度の測定とともに、有害事象の発現状況及び臨床検査値を観察し、有害事象の発現と投与量との関連を検討する。投与量は、非臨床試験における動物での薬物動態、対象菌種と推定される菌種の被験薬感受性及び PK/PD を勘案し、予想される臨床最大用量を超える用量での忍容性を確認する。

反復投与試験では、予想される臨床推奨用量及び臨床最大用量を用いた際の被験薬の血中濃度の測定、有害事象の発現状況及び臨床検査値の観察に加えて、腸内細菌叢に対する影響が大きいと考えられる被験薬の場合には、腸内細菌叢への影響についても検討することが望ましい。反復投与試験における投与期間は、被験薬の血中濃度の定常状態が推定可能な期間とすることが望ましいが、被験薬の特性、対象とする疾患の特性及び臨床上の使用方法を考慮する。

3.1.2. 第Ⅱ相試験

第Ⅱ相試験は、感染症患者に対する被験薬の臨床用量の検討等を目的とした臨床試験である。非臨床における PK/PD 解析の結果と第Ⅰ相試験における薬物動態データ及び有害事象を基に用法・用量を検討する。既に海外において感染症患者を対象とした臨床試験成績が得られており、臨床薬理試験（第Ⅰ相試験）における日本人の薬物動態データと、外国人との薬物動態データとの類似性が認められ、かつ対象とする菌種の国内外における薬剤感受性分布が同様と推測される場合には、日本人患者での用法・用量の検討等を目的とした臨床試験の省略を考慮できる場合がある。しかしながら、このような場合には、第Ⅲ相試験において、日本人患者における薬物動態を評価し、適切な用法・用量であることを検討する。

3.1.3. 第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験は、感染症患者に対する被験薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験である。

3.1.3.1 適応疾患領域を限定して臨床開発を行う場合

適応取得を予定する各疾患領域について患者数の多い代表的疾患を選択し、適切な対照薬に対する非劣性又は優越性を検証することを主目的としたランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施することを基本とする。ただし、代表的疾患であっても対象患者数が著しく限られる等の理由でランダム化二重盲検並行群間比較試験の実施が困難な疾患領域の場合は、この限りではない。また、代表的疾患で十分なデータが得られることが見込まれ、それ以外の類縁疾患においてもそのデータが科学的根拠に基づき活用可能な場合には、当該類縁疾患に限り、非盲検非対照試験として実施することも可能である。その際には、有効性及び安全性の評価に対するバイアスが最小限となる試験計画及び評価方法を考慮する。また、比較試験の目標例数については、適切な対照薬に対する非劣性又は優越性試験のいずれの場合であっても、統計学的な観点から仮説を検証するために適切と考えられ、かつ被験薬の安全性についても評価しうる患者数を設定する。

3.1.3.2 以上の適応疾患領域、広範な適応菌種を目指す場合

2 以上の適応疾患領域（例えば、呼吸器感染症と尿路性器領域感染症等）や広範な適応菌種の適応取得を予定する場合の留意点についても適応疾患領域を限定して臨床開発を行う場合と同様である。

3.1.3.3 その他

注射剤から経口剤への切替え療法（スイッチ療法）を開発する場合、その有効性及び安全性を評価することを目的とした臨床試験の実施を考慮する。

3.2. 特殊集団における試験

特殊集団に該当する被験者として妊婦、授乳婦、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児、高齢者、肝障害や腎障害を有する患者等が挙げられる。

高齢者を対象とした検討には、『「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」について』（平成 5 年 12 月 2 日付け薬新薬第 104 号）、『「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」に関する質疑応答集（Q&A）について』（平成 22 年 9 月 17 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課 事務連絡）等を参照されたい。

また、小児を対象とした検討には、『「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」について』（平成 12 年 12 月 15 日付け医薬審第 1334 号）、『「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」に関する質疑応答集（Q&A）について』（平成 13 年 6 月 22 日付け厚生労働省医薬局審査管理課 事務連絡）等を参照されたい。

3.2.1. 妊婦

一般に妊婦は妊娠時の使用を主目的としない被験薬の臨床試験からは除外されるべきである。当該被験薬の投与中に被験者の妊娠が判明した場合、又は投与中に妊娠したことが疑われる場合には、直ちに被験薬の投与を中止するべきである。この場合、妊娠、胎児、出生児の追跡評価を行うことが必要である。同様に、妊娠中に使用される被験薬の臨床試験に妊婦が参加した場合も、妊娠、胎児、出生児の追跡評価が必要である。

3.2.2. 授乳婦

被験薬又はその代謝物の乳汁中移行については、必要に応じて検討すべきである。授乳婦が試験に参加する際には、授乳されている乳児への被験薬の影響に配慮して、授乳の一時中止を指導すべきである。

3.2.3. 腎機能低下又は肝機能低下を有する患者

主として腎排泄される被験薬については、腎機能障害の程度及び透析が薬物動態に及ぼす影響を明らかにする必要がある。

同様に、主として肝代謝される被験薬、特に肝臓での酸化により代謝される被験薬、又は代謝物が薬理活性を有する被験薬の代謝については、肝機能低下を有する被験者で薬物動態の検討を行うことが望ましい。

3.3. 臨床試験の方法

3.3.1. 選択基準

臨床試験の対象となる被験者集団を明確にするため、対象疾患、感染症の重症度、年齢、性別、妊娠の有無、入院・外来等の選択基準を治験（試験）実施計画書に明確に記載する。

3.3.2. 除外基準

除外基準及びその取扱いについては、様々な状態を想定して治験（試験）実施計画書に明確に記載して対応する。除外基準を設定する上での参考として以下に項目を挙げるが、開発しようとする被験薬の特徴に応じて取り決める。

- ・ 被験薬（比較試験の場合は対照薬も含む）と同系統の抗菌薬に起因すると考えられる重篤な副作用の既往のある患者
- ・ 被験薬（比較試験の場合は対照薬も含む）の薬物動態に不利な影響を与えることが知られている

か、その薬剤の毒性による危険性を著しく増幅することが知られているような薬剤が使用されている患者

- ・ 被験薬(比較試験の場合は対照薬も含む)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患者
- ・ 予後不良と想定される患者及び重篤又は進行性の基礎疾患、合併疾患を有し、試験の安全な遂行又は効果の妥当な判定が困難な患者
- ・ 他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある患者又は経過不明の患者（注射薬で治療後に経口薬に変更するスイッチ療法の検討試験を除く。）

3.3.3. 臨床試験の評価

治験（試験）実施計画書には、有効性、安全性及び薬物動態を評価するためのスケジュールを明確に記載する。また、それぞれの評価日において検査する項目も明確にする。それらの評価項目や評価日は、被験薬の特徴と対象とする感染症の病態を考慮して決定する。有効性の評価については、投与終了直後の臨床効果、投与終了後から一定期間をおいて、臨床症状や臨床検査値から判定する臨床効果（治癒判定）、投与終了後又は治癒判定時の微生物学的効果等の複数の評価項目を検討することが推奨される。これらのデータを被験薬の有効性の評価に利用する場合は、治験（試験）実施計画書にて予め評価項目として設定することが望ましい。

4. 海外臨床データの利用

海外臨床データを活用する際は、『外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて』（平成 10 年 8 月 11 日付け医薬発第 739 号）、『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』（平成 10 年 8 月 11 日付け医薬審第 672 号）、『「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」に関する Q&A について』（平成 16 年 2 月 25 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課 事務連絡）、『「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」に関する Q&A について（その 2）』（平成 18 年 10 月 5 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課 事務連絡）を参照すること。

製造販売前の開発段階において、被験薬の安全性及び有効性に関するあらゆる情報を収集することは困難であるため、承認時までの情報を整理した上で、適応菌種の感受性変化等も含め、製造販売後にも継続して情報収集し、必要な対応を講じる。

なお、製造販売後の安全性監視活動については、『医薬品リスク管理計画指針について』（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号・薬食審査発 0411 第 2 号）等を参照されたい。

5. 安全性の評価

安全性の評価を行う際は、公益社団法人日本化学療法学会「抗微生物薬安全性評価基準」を参照すること。

6. 参考

臨床試験に関するガイドライン等

<http://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0070.html>

主な ICH ガイドライン（International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use、日米 EU 医薬品規制調和会議）

E4：新医薬品の承認に必要な用量－反応関係の検討のための指針（平成 6 年 7 月 25 日付け薬審第 494 号）

E5(R1)：外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて（平成 10 年 8 月 11 日付け医薬発第 739 号）、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（平成 10 年 8 月 11 日付け医薬審第 672 号）

「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」に関する Q&A について（平成 16 年 2 月 25 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課 事務連絡）

「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」に関する Q&A について（その 2）（平成 18 年 10 月 5 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課 事務連絡）

E6(R1)：医薬品の臨床試験の実施に関する省令（平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 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（平成 9 年 3 月 27 日付け薬発第 430 号）

E7：高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドラインについて（平成 5 年 12 月 2 日付け薬新薬第 104 号）

E8：臨床試験の一般指針について（平成 10 年 4 月 21 日付け医薬審第 380 号）

E9：「臨床試験のための統計的原則」について（平成 10 年 11 月 30 日付け医薬審第 1047 号）

E10：「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について（平成 13 年 2 月 27 日付け医薬審発第 136 号）

E11：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について（平成 12 年 12 月 15 日付け医薬審第 1334 号）

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に関する質疑応答集（Q&A）について（平成 13 年 6 月 22 日付け厚生労働省医薬局審査管理課 事務連絡）

M3(R2)：「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について（平成 22 年 2 月 19 日付け薬食審査発 0219 第 4 号）

S7A：安全性薬理試験ガイドラインについて（平成 13 年 6 月 21 日医薬審発第 902 号）

S7B：ヒト用医薬品の心室再分極遅延（QT 間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床的評価について（平成 21 年 10 月 23 日付け薬食審査発 1023 第 4 号）

その他

医薬品の臨床薬物動態試験について（平成 13 年 6 月 1 日付け医薬審第 796 号）

薬物相互作用の検討方法について（平成 13 年 6 月 4 日付け医薬審第 813 号）

新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項（平成 20 年 4 月 17 日 <
<http://www.pmda.go.jp/files/000164631.pdf>>）

国際共同治験に関する基本的考え方について（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）

ゲノム薬理学を利用した治験について（平成 20 年 9 月 30 日付け薬食審査発第 0930007 号）

「抗菌薬の PK/PD ガイドライン」について（平成 27 年 12 月 25 日付け薬生審査発 1225 第 10 号）

医薬品リスク管理計画指針について（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号・薬食審査発 0411 第 2 号）

日本化学療法学会：抗微生物薬安全性評価基準（日化療会誌 2010; 58. 484-93）

敗血症・感染性心内膜炎

1. 対象

本ガイドラインにおける「敗血症」とは、菌血症を伴い、全身性の炎症所見を有する病態をいう。

1.1. 主な対象菌種

敗血症の主な原因菌は、ブドウ球菌属、腸球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌等である。

感染性心内膜炎の主な原因菌は、レンサ球菌属、ブドウ球菌等であるが、当該抗菌薬の特性に応じて、対象とする菌種を定める。

1.2. 対象疾患

上記菌種によると推定される敗血症・感染性心内膜炎

2. 選択基準／除外基準

2.1. 選択（診断）基準

2.1.1. 敗血症

カテーテルを介さないルートから得られた血液の培養又はグラム染色により、菌が1回以上証明された心内膜炎非合併症例を対象とする。

ただし、皮膚常在菌（コアグラエゼ陰性ブドウ球菌、バシラス属、コリネバクテリウム属等）が検出された場合は、2回以上、別々の検体からの証明が必要である。

2.1.2. 感染性心内膜炎

以下のいずれかの基準を満たす患者¹⁾

- 1) 心エコーにより疣贅が認められ（人工弁置換術例では食道内心エコーが望ましい）、カテーテルを介さないルートから得られた血液の培養又はグラム染色により、菌が1回以上証明された患者を対象とする。
- 2) 心疾患があり、細菌による動脈塞栓症状、爪甲下や粘膜出血点、免疫反応（オスラー結節等）や限定所見等を有する場合、カテーテルを介さないルートから得られた血液の培養又はグラム染色により、菌が1回以上証明された患者を対象とする。

2.2. 除外基準

- 1) 基礎疾患及び感染症が極めて重篤で当該抗菌薬の臨床評価に適さない場合、又は試験期間の生存が期待できない患者（敗血症性ショック等）
- 2) 伝染性単核球症の患者

3) 嚢胞性線維症の患者

3. 投与方法、投与期間

投与量、投与間隔、投与期間については、開発しようとする当該抗菌薬の特徴に従い決定する。原則として、少なくとも最初の3日間連続して投与した場合には治療効果の判定が可能である。

4. 評価時期と観察項目

4.1. 評価時期

評価時期は、投与終了時（End of Treatment）に加え、投与終了4週間後（Test of Cure）に行う。通常、後者をもって治癒判定を実施する。以下の症状・徴候の観察及び臨床検査を各観察日に実施する。

4.1.1. 投与開始前（投与開始日：Day 0）

投与開始前においては、適切な患者を組み入れるために十分な観察を行う。

4.1.2. 投与期間中

評価時期として、投与開始3日後、7日後、14日後、また投与期間が21日間を超える場合、14日後以降1週間ごとが好ましい。

4.1.3. 投与終了時 End of Treatment（投与終了日～3日後）

投与終了時の有効性及び安全性を評価する。投与中止時又は治癒・改善による規定の日数以内で投与を終了する際にも、この時期に実施する項目を観察すること。

4.1.4. 治癒判定時 Test of Cure（投与終了4週間後）

この時期に対象疾患が治癒したか否かを判定する。海外ではこの時期を主要な評価時期としており、海外との比較を行う上で重要な評価時期である。

4.2. 観察項目

4.2.1. 症状・所見

臨床症状・所見、バイタルサイン、血液一般検査、血液生化学的検査、尿検査、血液培養等について、経時的に観察を行う。また、必要に応じてエンドトキシン等について観察を行う。感染性心内膜炎の場合、心エコーによる疣贅の観察を行う。

臨床症状・所見の観察は、投与終了時まで可能な限り毎日実施する。また、体温は可能な限り1日2回以上、毎日測定する。

4.2.2. 微生物学的検査検体の採取

投与開始前及び投与終了時（必要に応じて投与期間中）に微生物学的検査のための血液を採取する。

5. 評価方法

5.1. 臨床効果

5.1.1. 敗血症

- 1) 投与終了時の臨床効果を臨床症状・所見（体温、脈拍、呼吸数、白血球数、白血球分画、CRP等）の推移から判定する。
- 2) 治癒判定は治癒、治癒せず、判定不能で行う。臨床効果は有効性を評価する上で最も重要で、微生物学的効果はそれに次ぐ。

5.1.2. 感染性心内膜炎

- 1) 投与終了時の臨床効果を臨床症状・所見（体温、脈拍、呼吸数、白血球数、白血球分画、CRP、心エコーによる疣贅等）の推移から判定する。
- 2) 治癒判定は治癒、治癒せず、判定不能で行う。臨床効果は有効性を評価する上で最も重要で、微生物学的効果はそれに次ぐ。

5.2. 微生物学的効果

投与終了時及び治癒判定時に本ガイドラインの各論 15「微生物学的評価法」に準じて微生物学的効果を判定する。

混合感染の場合、微生物学的効果はそれぞれの微生物ごとに別々に評価しなければならない²⁾。再燃や再感染の評価において、治療開始後の培養検体は当該抗菌薬が血中、組織、体液に高濃度存在しない時期に採取する。

6. 参考文献

- 1) Beam Jr TR, Gilbert DN, Kunin CM: General guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drug products. Clin Infect Dis 1992;15(Suppl 1):S5-S32
- 2) Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al: Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000;30:633-638

皮膚軟部組織感染症

1. はじめに

皮膚軟部組織感染症は、診療科をまたいで外科及び皮膚科にて治療されているが、我が国において実施される臨床試験は、一般的には経口抗菌薬の適応となる皮膚感染症は皮膚科が、注射用抗菌薬の適応となる外傷・熱傷及び手術創等の二次感染は外科・救急領域が中心となり、両領域が個別に定めた判定基準にて臨床効果判定を実施し、それらの結果を併合し承認申請が行われてきた。そこで今回のガイドライン改訂に伴い、我が国での皮膚軟部組織感染症の臨床試験（比較試験）を立案することを念頭に置き、作成した。

2. 対象

2.1. 主な対象菌種

深在性皮膚感染症の主な原因菌種は、ブドウ球菌属、レンサ球菌属等である。外傷・熱傷及び手術創等の二次感染の主な原因菌は、ブドウ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属等である。

2.2. 対象疾患

- ・ 深在性皮膚感染症
- ・ 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染

3. 選択基準／除外基準

3.1. 選択（診断）基準

3.1.1. 深在性皮膚感染症

- 1) 発赤、腫脹、自発痛/圧痛等の感染症状が明確な患者¹⁾。
- 2) 全身的な炎症所見 {a. 体温（腕窩温>37.0℃）、b. 白血球（>正常値、<正常値）、c. CRP（>正常値）} の少なくとも1つを有する患者。

3.1.2. 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染

局所所見（a. 発赤、b. 自発痛/圧痛、c. 波動、d. 局所熱感、e. 腫脹/硬結、f. 排膿/浸出液）の6項目²⁾のうち2項目以上を認め、これに加え全身的な炎症所見 {a. 体温（腕窩温>37.0℃）、b. 白血球（>正常値、<正常値）、c. CRP（>正常値）} の少なくとも1つを有する患者。

3.2. 除外基準

- 1) 骨髄炎、感染性関節炎の合併³⁾
- 2) 異物感染で抜去/除去されない場合³⁾
- 3) 多発性感染性潰瘍⁴⁾
- 4) 基礎疾患及び感染症が極めて重篤で抗菌薬の臨床評価に適さない場合

4. 投与期間・投与方法

投与量、投与間隔、投与期間については、開発しようとする当該被験薬の特徴に従い決定する。原則として、少なくとも最初の3日間は当該被験薬を連続して投与した場合に、治療効果の判定が可能となる。

5. 評価時期と観察項目

以下の症状・徴候の観察及び臨床検査を各観察日に実施する。

5.1. 評価時期

5.1.1. 投与開始前（投与開始日：Day 0）

投与開始前においては、組入れ基準に対し適切な被験者であることを確認する。

5.1.2. 投与開始3日後（Day 3）

投与開始3日後の観察は、当該被験薬による治療継続の可否を決定するために重要である。症状・徴候の改善が認められない場合には、患者の病態を十分に考慮し、臨床試験を中止し他の抗菌薬投与に切り替える等、治験担当医師が適切に判断する必要がある。

5.1.3. 投与開始7日後（Day 7）

投与期間を8日以上に延長する場合は投与開始7日後に治療中の経過の観察を行う。

5.1.4. 投与終了時 End of Treatment（投与終了日～2日後）

投与終了時の有効性及び安全性を評価する。なお、投与中止時又は治癒・改善により規定よりも少ない日数で投与を終了する際にも、投与終了時に実施する項目を観察する。

5.1.5. 治癒判定時 Test of Cure（投与終了7～14日後）

この時期に対象疾患が治癒したか否かを判定する。

5.2. 観察項目

5.2.1. 症状・所見

「5.1 評価時期」に規定した観察日において症状、所見の観察を行う。

5.2.2. 微生物学的検査検体の採取

投与開始前に検査材料（感染部位からの滲出液、膿汁等）を採取し、適切に好気性、嫌気性培養を行い、感受性試験を実施することが望ましい。皮膚疾患の場合、感染部位は常にコンタミネーションの危険にさらされているため、必要な場合には、スワブ以外の適切な方法（針吸引等）にて検体を採取する。また、必要に応じてグラム染色を実施する。

6. 評価方法

6.1. 臨床効果

6.1.1. 投与終了時の臨床効果（End of Treatment）

投与開始前から投与終了時・中止時までの各症状所見の推移をもとに判定する。

6.1.2. 治癒判定時の有効性評価（Test of Cure）

治癒判定時に以下の基準により有効性判定を行う。

定 義	
治癒： （Cure）	症状・徴候が消失あるいは改善し、以後対象疾患に対する抗菌薬による治療が必要ないと判断した場合
治癒せず： （Failure）	- 症状・徴候が存続あるいは悪化した場合 - 対象疾患治療を目的に追加の抗菌薬療法を行った場合 - 対象疾患により死亡した場合
判定不能：	- 治癒判定時に来院がない等、症状・所見の情報が欠如している場合 - 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

6.2. 微生物学的効果

投与開始前から投与終了時における原因菌の消長より、本ガイドラインの各論 15「微生物学的評価法」に準拠して判定する。

7. 参考文献

- 1) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定・臨床評価委員会：皮膚科領域抗菌薬臨床試験における効果判定基準. 化療誌 49(12); 992-994, 2001
- 2) Beam Jr TR, Gilbert DN, Kunin CM: General guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drug products. Clin Infect Dis 1992;15(Suppl 1):S5-S32
- 3) Weigelt J, Itani K, Stevens D, et al.: Linezolid versus Vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:2260-2266.
- 4) Arbeit RD, Maki D, Tally FP, et al.* The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. Clin Infect Dis 2004;38:1673-1681

整形外科領域感染症

1. 対象

1.1. 主な対象菌種

黄色ブドウ球菌（MRSA を含む）、緑膿菌、表皮ブドウ球菌、大腸菌、肺炎球菌 等

1.2. 対象疾患

上記菌種によると推定される化膿性骨髓炎、化膿性関節炎を対象とする。

（注：なお、上記 2 疾患以外の化膿性腱鞘炎、化膿性筋炎については、別途考慮することとする。）

2. 選択基準／除外基準

2.1. 選択基準

化膿性骨髓炎・化膿性関節炎

骨組織又は関節液から病原細菌が検出されるか、細菌感染を示唆する局所所見（疼痛、発赤、腫脹）、血液所見、画像（単純 X 線、MRI、骨シンチグラフィ）所見を認める場合。

なお、その他は総論の統一規程に従う。

（注：上記 2 疾患以外の化膿性腱鞘炎、化膿性筋炎については、別途考慮することとする。）

2.2. 除外基準

難治性の症例は当該抗菌薬の評価に不適と判断されるので除外とする。

（当該抗菌薬の投与で治療効果が期待できない患者：内固定術や人工関節置換術後の感染症等）

3. 投与方法、投与期間

原則として、少なくとも最初の 3 日間は連続して投与した場合に臨床評価に用いる。

投与期間については、14 日間以内とするが治療目的を達成するまで投与継続は可能とする。

ただし、その期間は 4～6 週間までとし、治療目的を達成した場合には投与終了とする。

4. 評価時期と観察項目

以下の症状・徴候の観察及び臨床検査を各観察日に実施する。

骨髓炎：体温、排膿、発赤、腫脹、疼痛、熱感

関節炎：体温、排膿、発赤、腫脹、疼痛、熱感、可動域制限

体温：実測値（37℃未満に解熱した場合で、体温の測定が行われていない場合は、平熱等の記載でも可とする。）

- ・ 炎症所見配点

排膿、発赤、腫脹、疼痛、熱感、可動域制限 3 点：著明

2 点：中等度

1 点：軽度

0 点：なし

- ・ 臨床検査成績配点

赤沈、CRP、白血球数、X 線所見

3 点：検査値の高度異常

2 点：検査値の中等度異常

1 点：検査値の軽度異常

0 点：正常

4.1. 評価時期

4.1.1. 投与開始前（投与開始日：Day 0）

投与開始前においては、適切は被験者を組み入れるために十分な観察を行う。

4.1.2. 投与開始 3 日後（Day 3～4）

投与中の観察は、当該抗菌薬による治療の継続の可否を決定するために重要である。症状・徴候の改善が認められない場合には、被験者の健康を十分に考慮し、臨床試験を中止し他の抗菌薬投与に切り替える等、治験担当医師が適切に判断する必要がある。

4.1.3. 投与終了時 End of Treatment

投与終了時の有効性、安全性を評価する。投与中止時又は治癒・改善による規定の日数以内で治療を終了する際にも、この時期に実施する項目を観察すること。

4.1.4. 治癒判定時 Test of Cure（投与終了 1～2 週間後）

この時期に対象疾患が治癒したか否かを判定する。

4.2. 観察項目

4.2.1. 症状・所見

自他覚症状、X 線所見、血清検査（血液、血沈、CRP、肝機能、腎機能、血清電解質、尿所見）

4.2.2. 微生物学的検査検体の採取

投与開始前、投与中、投与終了時（中止時）

5. 評価方法

5.1. 臨床効果

5.1.1. 投与終了時の臨床効果¹⁾ (End of Treatment)

投与開始前及び投与終了時（中止時）の炎症所見・検査成績に基づいて、下記定義を参考に配点等を行い、配点の改善度により、有効（著効を含む）、無効、判定不能とする。

定 義	
有 効	投与開始時（炎症所見配点＋臨床検査成績配点）－投与終了時（炎症所見配点＋臨床検査成績配点）＝3～4 点
無 効	投与開始時（炎症所見配点＋臨床検査成績配点）－投与終了時（炎症所見配点＋臨床検査成績配点）＝2 点以下
判定不能	脱落、除外等にて投与終了時の評価が出来なかった症例は判定不能とする。

5.1.2. 治癒判定時の有効性評価 (Test of Cure)

治癒判定時に以下の基準により有効性評価を行う。

定 義	
治癒 (Cure)	症状・徴候が消失あるいは改善し、以後対象疾患に対する抗菌薬による治療が必要ないと判断した場合
治癒せず (Failure)	- 症状・徴候が存続あるいは悪化した場合 - 対象疾患治療を目的に追加の抗菌薬療法を行った場合 - 対象疾患により死亡した場合
判定不能	投与終了時に来院がない等、症状・所見の情報が欠如している場合 症状・所見の消失あるいは改善が認められたが、投与終了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

5.2. 微生物学的効果

本ガイドラインの各論 15「微生物学的評価」に準拠して微生物学的効果を判定する。

6. 参考文献

- 1) 石井良章、早乙女紘一、山野慶樹、鳥巢岳彦：整形外科領域感染症に対する Doripenem の治療成績と骨・関節組織への移行性。日本骨・関節感染症学会雑誌 2005；19；56-59

呼吸器感染症

1. はじめに

呼吸器感染症（肺炎及び慢性呼吸器病変の急性細菌性増悪）は最も重要な感染症のひとつであり、抗菌薬の臨床評価においては主軸をなす比較試験の対象疾患として位置付けられている。その中でも肺炎は呼吸器感染症に対する抗菌薬の薬効評価における主要疾患である。従前においては対象疾患を「肺炎」とひと括りにしてきたが、市中肺炎（community acquired pneumonia: CAP）と院内肺炎（hospital acquired pneumonia: HAP）では発現状況及び基本的病態が異なり、評価指標が異なることから、区別して扱うべきである。従って、臨床試験においても、これらの肺炎を区別した試験デザインを策定して試験を実施し、それぞれ個別に評価することが望ましい。

1.1. 第Ⅱ相試験における留意事項

非臨床試験での薬剤感受性成績や動物実験での PK/PD 解析、さらに健康成人での臨床薬理試験成績等から、呼吸器感染症における当該抗菌薬の有効性、安全性及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、特殊な呼吸器感染症又は特定の原因菌を対象とする抗菌薬を除いて、本試験では、基礎疾患や合併症の少ない非高齢者における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。また、可能な限り多くの患者で、当該抗菌薬の血中濃度測定を実施するとともに、少数例の患者でも喀痰中濃度等を含む薬物動態のデータを収集し、PK/PD を検討することが有益な情報となる。

臨床推奨用法・用量の確認に関しては、外国臨床試験において用法・用量に関するデータが十分に得られており、日本人と外国人の薬物動態に類似性が認められている場合や、 β -ラクタム系薬やニューキノロン系薬のように、薬効と相関する PK/PD パラメータが明確な薬剤の場合には、呼吸器感染症を対象とする探索的臨床試験の中で、臨床推奨用法・用量の検討を行う必要がない場合もあり、当該試験の目的を明確にした上で試験計画を立案する必要がある。

わが国では高齢化が進み、呼吸器感染症の対象となる患者には高齢者が多くを占めることから、高齢者における有効性と安全性の検討も早い段階から行われることが望ましい。

1.2. 第Ⅲ相試験における留意事項

本試験には、当該抗菌薬による治療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、幅広く検討が加えられるものである。そのためには、適応と考えられる代表的な疾患（例えば市中肺炎）を対象とした既存抗菌薬とのランダム化比較対照試験を基本とするが、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。いずれも当該抗菌薬の有効性と安全性、更には臨床使用における特徴を検証することを目的とするものである。特に既存抗菌薬との比較試験は当該抗菌薬の臨床的位置付けを確認するための主軸となる重要な試験であり、通常はランダム化二重盲検比較試験が実施されるべきものである。

また、より多くの PK/PD に関する情報を収集するために、これらの試験においても呼吸器感染症の原

因菌の消長及び分離菌株の薬剤感受性測定とともに、可能な限り薬物動態の検討が行われることが望ましい。

1.2.1. ランダム化比較試験

ランダム化比較試験では、一般には、市中肺炎を対象に臨床推奨用法・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。対象となる呼吸器疾患が非定型肺炎のみ等の特殊な事情が無い限りは、統計学的に非劣性もしくは優越性を検証し得る目標例数を設定することが必要である。

本試験において肺炎及び慢性呼吸器病変の急性細菌性増悪の両方を対象疾患とすることも可能であるが、その際には個々の疾患群で部分集団解析が可能となるような比較試験デザインが求められる。

1.2.2. 非盲検非対照試験（一般臨床試験）

非盲検非対照試験では比較試験の対象症例としては適さない重篤な患者や比較試験では収集が困難な希少疾患等も対象とし、より幅広い呼吸器感染症に対する有効性及び安全性を確認することを目的とする。重症例や難治例等を対象に高用量を用いた検討を行う場合も、この試験の中で行われることがある。

非盲検非対照試験では薬効評価の指標となる対照薬が設定されていないため、対象とする呼吸器感染症に対する有効性の目安としての期待値を過去の臨床試験成績から個別に設定することが望ましい。

2. 対象

2.1. 主な対象菌種

呼吸器感染症の主な原因菌は肺炎球菌（耐性肺炎球菌〔DRSP〕を含む）、インフルエンザ菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、黄色ブドウ球菌（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌〔MRSA〕を含む）、肺炎桿菌、緑膿菌（多剤耐性緑膿菌〔MDRP〕を含む）、レジオネラ属、マイコプラズマ・ニューモニエ、クラミジア・ニューモニエ、クラミジア・シッタシ等である。被験薬の特性に応じて、対象とする菌種を定める。

2.2. 対象疾患

市中肺炎、院内肺炎、慢性呼吸器病変の急性細菌性増悪（慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、肺線維症、肺気腫、陳旧性肺結核等を基礎疾患として有する気道感染）

2.2.1. 当該抗菌薬を広域抗菌薬として開発する場合

臨床現場における呼吸器感染症原因菌の分離頻度を考慮して、特定の原因菌に偏ることなく、主要原因菌が網羅されるように症例収集に努める。

2.2.2. 特定の原因菌を対象とする抗菌薬の開発の場合

本ガイドライン総論において、MRSA等の特定の原因菌を対象とする抗菌薬の開発について述べているが、対象とする原因菌の分離頻度に応じて、適切な比較試験を実施することが望ましい。対象とする原因菌の分離頻度が低いために対照薬との比較試験の実施が困難な場合は、非盲検非対照試験の実施も可能であるが、前述のように、対象とする原因菌における過去の臨床試験の成績等を勘案した適切な有効性の指標を設定すること等により、臨床試験結果を科学的に評価する手段を確保することが必要である。

3. 選択基準／除外基準¹⁾

3.1. 市中肺炎

3.1.1. 選択基準（市中肺炎）

- 1) 肺炎発症前 2 週間以内の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 線又は 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・所見の中から抗菌薬の特徴や実施する臨床試験の性格に応じて、適宜、適切な項目及び項目数を満たす患者

- ・ 咳嗽
- ・ 膿性痰又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、呼吸音の減弱等）
- ・ 呼吸困難、頻呼吸のうち、いずれか一つ又は全てが悪化
- ・ 発熱：37℃以上（腋窩計測）

注) 国内では腋窩計測が一般的であるが、国際共同治験等、海外臨床試験の基準（口腔や直腸計測等）との整合性が必要な場合には試験ごとに刷り合わせを行う必要がある。

- ・ 白血球増加（白血球 $>10,000/\text{mm}^3$ ）若しくは、桿状核球 $>15\%$ 、又は白血球減少（白血球 $<4,500/\text{mm}^3$ ）
- ・ CRP 陽性
- ・ 低酸素血症

3.1.2. 除外基準（市中肺炎）

他の領域の試験でも規定される一般的な除外基準に加えて、以下の基準を満たす患者を除外する。

- 1) 気管支閉塞のある患者又は閉塞性肺炎の既往のある患者。COPD の患者は除外しない。
- 2) 原発性肺癌の患者又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

3.1.3. 肺炎重症度指数（PSI）及び PORT スコア

肺炎重症度指数（PSI）及び PORT スコア¹⁾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。

3.2. 院内肺炎（人工呼吸器関連肺炎を含む）

3.2.1. 選択基準（院内肺炎）

- 1) 病院、リハビリテーション施設等に入院又は入院後（気管挿管・人工呼吸器開始後を含む）48 時間以上経過し、新しい院内肺炎の症状があり、胸部 X 線又は CT 画像上に新しい浸潤影又は、浸潤影の悪化のある患者
- 2) 発熱、白血球数の異常
 - ・ 発熱：37℃以上（腋窩計測）

注) 国内では腋窩計測が一般的であるが、国際共同治験等、海外臨床試験の基準（口腔や直腸計測等）との整合

性が必要な場合には試験ごとに刷り合わせを行う必要がある。

・白血球増加：（白血球 $>10,000/\text{mm}^3$ ）、桿状核球 $>15\%$ 、又は白血球減少（白血球 $<4,500/\text{mm}^3$ ）³⁾
以下の臨床症状・所見の中から抗菌薬の特性や実施する臨床試験の性格に応じて、適宜、適切な項目及び項目数を決定する。

- ・咳嗽
- ・新たに膿性痰、若しくは気道から分泌物がある。又は喀痰の悪化を認める
- ・聴打診上の異常所見（湿性ラ音、打診での濁音、呼吸音の減弱等）
- ・呼吸困難、頻呼吸、呼吸数上昇（ >30 回/min）のうちいずれか一つ又は全てが悪化
- ・低酸素血症
- ・CRP 陽性

3.2.2. 除外基準（院内肺炎）

他の領域の試験でも規定される一般的な除外基準に加えて、以下の基準を満たす患者を除外する。

- 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) 肺癌が主たる疾患の患者又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) 循環不全又は血圧維持に昇圧剤等を必要とし、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 $<90\text{mmHg}$ 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又はその疑いのある患者
- 6) 好中球数が $<1,000/\text{mm}^3$ のような好中球減少症の患者

3.3. 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）

3.3.1. 選択基準（慢性呼吸器病変の急性細菌性増悪）

病歴や胸部 X 線等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。CT 画像で気道周辺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・痰の新たな出現又は喀痰量の増加や膿性度の悪化
- 2) CRP 陽性（ $\geq 0.7\text{mg/dL}$ 、又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、又は原因菌が確認される可能性の高い良質な検体（膿性痰）が得られるもの
- 4) 発熱： 37°C 以上（腋窩計測）
- 5) 末梢白血球数増多（ $\geq 8,000/\text{mm}^3$ 、又は施設上限値をこえるもの）
- 6) 呼吸困難感の悪化又は全身倦怠感
- 7) 低酸素血症（又はその悪化）

3.3.2. 除外基準（慢性呼吸器病変の急性細菌性増悪）

他の領域の試験でも規定される一般的な除外基準に加えて、以下の基準を満たす患者を除外する。

- 1) 嚢胞性線維症、肺癌、活動性肺結核及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無い患者は除く。
- 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患者（プレドニゾロンに換算して、1日10mgを越える投与）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. 投与方法、投与期間

近年、製剤的な工夫等で投与期間を短縮した抗菌薬も開発されているので、一律に投与期間を決めるべきではなく、抗菌薬の特性に応じて設定すべきである。一般的には、最初の3日間は連続して投与した患者に対して臨床評価を行う。

投与期間については、一般的には7～14日間とする。

投与期間、臨床評価に用いることのできる最小期間については、開発しようとする抗菌薬の特徴に従い決定する。

5. 評価時期と観察項目

従来、抗菌薬の薬効評価の主眼は投与終了時における有効性・安全性評価（end of treatment : EOT）としてきたが、海外における臨床試験データとの整合性を考慮し、投与終了7～10日後の治癒判定（Test of cure : TOC）を主要評価項目（primary endpoint）とする。例えば、比較試験において優越性を検証することが目的であれば、当該抗菌薬の臨床における位置付けが明確であるが、多くの場合は既存の抗菌薬との非劣性の証明が主目的である。この場合、臨床試験で単に非劣性を証明するだけでは呼吸器感染症における当該抗菌薬の臨床的な特徴を明確にすることはできない。すなわち、治癒判定を評価することだけでは当該薬剤の開発意義がみえてこない。そこで治癒判定とは別に、早期の臨床効果を判定する3日後判定や、治療期間の短縮、入院期間の短縮等の医療経済的な評価等、unmet medical needs と当該抗菌薬の開発意図を明確にする評価方法も積極的に取り入れていくべきである。このような観点での副次評価項目（secondary endpoint）の設定も当該抗菌薬の差別化に有用な情報を得ることに貢献するであろう。特に、重症感染症や薬剤耐性菌による感染症に対する検討を行う場合は、副次評価項目（secondary endpoint）から得られる情報が重要になることも少なくない。また、比較試験の対照薬も従前のように同系の汎用薬ということではなく、新旧を問わず系統が異なっている対象となる呼吸器感染症において最も有効性の優れている抗菌薬を選択すべきである。従前の抗菌薬との効果の比較が必要な場合には、従来から用いられている投与終了時の臨床効果も有用な情報を提供してくれることも考慮すべきである。

また、抗菌薬の客観的な薬効評価は微生物学的効果である。原因菌の消長と臨床症状の推移の両面から当該抗菌薬の有効性評価はなされるべきである。抗菌薬評価において、もうひとつの主軸として臨床試験が行われる尿路感染症に比較すると喀痰中からの原因菌の検出率は低いため、呼吸器感染症の原因菌の検索には最大限の努力を計らうべきである。良質の喀痰採取と適切な喀痰培養が呼吸器感染症の原因菌検索に重要であることは周知のとおりである。また、マイコプラズマ、クラミジアやレジオネラ等の分離培養による検出が難しい原因菌の場合は、免疫学的手法や遺伝子診断手法による原因菌の検出も考慮すべきである。しかしながら、これらの手法を用いる際には常に偽陽性・偽陰性の発現率を考慮し、また死菌の検出の可能性も考慮することが必要である。

5.1. 評価時期

5.1.1. 投与開始前（投与開始日：Day 0）

投与開始前においては、適切な被験者を組み入れるために十分な観察を行う。

5.1.2. 投与開始 3 日後（Day 3）

治療中の観察は、当該抗菌薬による治療の継続の可否を決定するために重要である。また、早期臨床効果を判定する場合には投与開始 3 日後の症状・徴候及び画像所見・臨床検査値等の改善を評価する。改善が認められない場合には、被験者の安全を十分に考慮し、試験を中止し他の抗菌薬投与に切り替える等、治験担当医師が適切に判断する必要がある。

5.1.3. 投与終了時 End of Treatment（投与終了日～3 日後）

投与終了時の有効性、安全性を評価する。試験中止又は治癒・改善によって規定の日数以内で治療を終了する際にも、この時期に実施する項目を観察すること。

5.1.4. 治癒判定時 Test of Cure（投与終了 7～10 日後）

通常、肺炎では投与終了 7～10 日後、慢性呼吸器病変の急性細菌性増悪では投与終了 7～21 日後に評価を行う。この時期を主要な評価時期とする。

5.2. 観察項目

5.2.1. 症状・所見

バイタルサインを含むベースラインの徴候、症状、胸部 X 線検査又は CT 画像等「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法（第二版）」¹⁾に定める症状・所見を観察又は検査する。観察項目は、治験実施計画書に規定する。

5.2.2. 微生物学的検査検体の採取

喀痰培養、喀痰グラム染色鏡検：

喀痰中の微生物の分離同定と、菌量を評価し、原因菌、交代菌の検索に最大限努力する。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、患者の病態により起炎性が疑われる場合には各微生物について評価を行う。同様に塗抹標本作製し、喀痰の塗抹・グラム染色結果をもとに、原因菌の評価を行うことが望ましい。

6. 評価方法

6.1. 評価方法

6.1.1. 投与開始 3 日後の臨床効果

投与開始前から 3 日後までの臨床症状、体温、CRP、及び胸部画像所見（肺炎症例のみ）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菌薬の臨床評価法（第二版）」¹⁾の臨床効果判定基準に準拠して判定する。

6.1.2. 投与終了時の臨床効果（End of treatment）

投与開始前から投与終了時（中止時）までの症状・所見、炎症所見、及び胸部画像（肺炎症例のみ）

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菌薬の臨床評価法（第二版）」¹⁾の臨床効果判定基準に準拠して判定する。

6.1.3. 治癒判定時の有効性評価（Test of cure）

通常、肺炎では投与終了 7～10 日後、慢性呼吸器病変の急性細菌性増悪では投与終了 7～21 日後の治癒判定時の症状・所見の推移、再発・再燃の有無、代替抗菌薬治療の有無等をもとに、日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法（第二版）」¹⁾の臨床効果判定基準に準拠して判定する。

6.2. 微生物学的効果

治療開始前から投与終了時及び治癒判定時における原因菌の消長より、本ガイドラインの各論 15「微生物学的評価法」に準拠して微生物学的効果を判定する。

原因菌の特定は微生物学的検査結果のみに基づき画一的に行わず、臨床経過等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。治療歴を有しない症例では喀痰等の検体より原因菌が一定量以上の菌量で純培養的に分離される場合があるが、抗微生物薬療法後の患者では十分な菌量を得られないケースも多く、必ずしも一定量以上の菌数をもって原因菌と定義することは適切ではない。従って、前治療薬、患者の病態及び臨床経過等からも原因菌の決定に有益な情報を集め、総合的に判断する。

7. 参考文献

- 1) 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 呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法（第二版）。日化療会誌 2012; 60: 29-45
- 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), January 2014
- 3) Guidance for Industry Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated 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), May 2014

尿路性器感染症

1. はじめに

尿路性器感染症を客観的及び科学的に臨床評価するために留意すべき事項を記載している。

尿路感染症は、臨床経過により急性と慢性、基礎疾患の有無により単純性と複雑性、さらに感染の部位により膀胱炎と腎盂腎炎に分類される。通常これら臨床経過、基礎疾患の有無及び感染の部位を組み合わせで診断名とする。単純性尿路感染症は尿流に影響を及ぼす基礎疾患を有さない患者である。また、複雑性尿路感染症は狭義には尿流に影響を及ぼす基礎疾患を有する患者、広義には狭義のものに加え尿路感染症の誘因、助長、遷延等に関与する基礎疾患（糖尿病や免疫抑制状態等）を有する患者及び男性患者と定義できる。従来の尿路感染症薬効評価基準では、複雑性尿路感染症は尿路に基礎疾患を有する、つまり狭義の複雑性尿路感染症と定義とされてきたが、糖尿病等の内科的合併症でも尿路の基礎疾患と同様に尿路感染症の誘因、助長、遷延等に関与していること、また尿路感染症は逆行性感染であり、女性に比して尿道が 5～7 倍程度長い男性では逆行性感染を起こしにくいこと、また実際に男性患者では当初、尿路基礎疾患ありと診断されていない患者であっても、尿路感染症発症者を精査すると排出障害等の基礎疾患を有することが多いことより、広義の複雑性尿路感染症を採用することとした¹⁾。

性器感染症は感染部位により尿道炎、前立腺炎、精巣上体炎及び精巣炎に分類される。尿道炎はほとんどが性感染症であるため、性感染症のガイドランスに記載することとした。前立腺炎は病態により分類され、米国立衛生研究所（NIH）はカテゴリーⅠ 急性細菌性前立腺炎、カテゴリーⅡ 慢性細菌性前立腺炎、カテゴリーⅢ 慢性骨盤内疼痛症候群／前立腺関連疼痛症候群（A. 炎症性、B. 非炎症性）、カテゴリーⅣ 無症候性前立腺炎の 4 つのカテゴリーに分類している²⁾。これらの疾患のなかで細菌の関与が明らかであり、治療に抗菌薬が用いられ、かつ比較的短期間に抗菌薬の薬効評価が可能なカテゴリーⅠ、すなわち急性細菌性前立腺炎のみを対象とした。精巣上体炎は急性と慢性に分類されるが、前立腺炎と同様の理由で急性精巣上体炎のみを対象とした。精巣炎は急性精巣上体炎の炎症が波及した場合、又はウイルス感染が大多数であるため対象としないこととした。

2. 対象

2.1. 主な対象菌種

ブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌属、腸内細菌科細菌、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌（急性単純性膀胱炎及び急性単純性腎盂腎炎は除く）、クラミジア・トラコマティス（急性精巣上体炎）、インフルエンザ菌（急性精巣上体炎）等

2.2. 対象疾患

尿路性器感染症に係る製造販売承認上の適応症は、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎及び精巣上体炎であるが、臨床試験を実施する際の対象疾患は、「尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン 第2版」¹⁾で定める急性単純性膀胱炎、急性単純性腎盂腎炎、複雑性尿路感染症（膀胱炎、腎盂腎炎）、急性細菌性前立腺炎及び急性精巣上体炎とする。

3. 選択基準／除外基準

3.1. 急性単純性膀胱炎

細菌性と考えられる患者を対象とする。

＜選択基準＞

- ・ 性：女性
- ・ 症状：排尿痛、頻尿、尿意切迫感、下腹部痛のいずれかを有する患者
- ・ 膿尿：投与開始前に以下のいずれかの基準を満たす患者
 - ・ 非遠心尿を用いた所定の機器： ≥ 10 WBCs/ μ L
 - ・ 非遠心尿を用いた計算盤法： ≥ 10 WBCs/ mm^3
 - ・ 非遠心尿を用いた尿試験紙法（エステラーゼ活性測定を原理とするもの）：陽性（ただし、偽陰性が少なからず存在するので、陰性の場合には他の方法で確認することが望ましい。）
 - ・ 尿沈渣鏡検： ≥ 5 WBCs/hpf

＜除外基準＞

- ・ 投与開始前生菌数： $< 10^5$ CFU/mL の患者（中間尿及びカテーテル尿）
- ・ 今回の発症前 4 週間以内に膀胱炎の症状のある患者

3.2. 急性単純性腎盂腎炎

細菌性と考えられ、発症より経過が 3 日以内の患者を対象とする。

＜選択基準＞

- ・ 性：女性
- ・ 症状： 37.5°C 以上の発熱又は腰痛、側腹部痛又は腎部痛のいずれかを有する患者
- ・ 膿尿：投与開始前に以下のいずれかの基準を満たす患者
 - ・ 非遠心尿を用いた所定の機器： ≥ 10 WBCs/ μ L
 - ・ 非遠心尿を用いた計算盤法： ≥ 10 WBCs/ mm^3
 - ・ 非遠心尿を用いた尿試験紙法（エステラーゼ活性測定を原理とするもの）：陽性（ただし、偽陰性が少なからず存在するので、陰性の場合には他の方法で確認することが望ましい。）
 - ・ 尿沈渣鏡検： ≥ 5 WBCs/hpf

＜除外基準＞

- ・ 投与開始前生菌数： $< 10^5$ CFU/mL の患者（中間尿及びカテーテル尿）
- ・ 今回の発症前 4 週間以内に腎盂腎炎の症状のある患者

3.3. 複雑性尿路感染症（腎盂腎炎、膀胱炎）

カテーテル非留置の複雑性尿路感染症（腎盂腎炎、膀胱炎）のうち、抗菌薬治療で臨床的治癒の期待される患者を対象とする。

＜選択基準＞

- ・ 症状：尿路感染症に起因する発熱、排尿痛、尿意切迫感、頻尿、下腹部痛、腰痛、排尿時不快感、下腹部不快感、残尿感等を有する患者
- ・ 膿尿：投与開始前に以下のいずれかの基準を満たす患者
 - ・ 非遠心尿を用いた所定の機器： ≥ 10 WBCs/ μ L
 - ・ 非遠心尿を用いた計算盤法： ≥ 10 WBCs/ mm^3
 - 非遠心尿を用いた尿試験紙法（エステラーゼ活性測定を原理とするもの）：陽性（ただし、偽陰性が少なからず存在するので、陰性の場合には他の方法で確認することが望ましい。）
 - ・ 尿沈渣鏡検： ≥ 5 WBCs/hpf

＜除外基準＞

- ・ 投与開始前の生菌数： $< 10^5$ CFU/mL の患者（中間尿及びカテーテル尿）
- ・ 尿道炎、前立腺炎又は精巣上体炎の合併症と診断された患者

3.4. 急性細菌性前立腺炎

細菌性と考えられ、発症より経過が 10 日以内の患者を対象とする。

＜選択基準＞

- ・ 性：男性
- ・ 症状：37.5℃以上の発熱及び排尿痛を有し、臨床的に急性前立腺炎と考えられる患者
- ・ 膿尿：投与開始前（中間尿）に以下のいずれかの基準を満たす患者
 - ・ 非遠心尿を用いた所定の機器： ≥ 10 WBCs/ μ L
 - ・ 非遠心尿を用いた計算盤法： ≥ 10 WBCs/ mm^3
 - ・ 非遠心尿を用いた尿試験紙法（エステラーゼ活性測定を原理とするもの）：陽性（ただし、偽陰性が少なからず存在するので、陰性の場合には他の方法で確認することが望ましい。）
 - ・ 尿沈渣鏡検： ≥ 5 WBCs/hpf

＜除外基準＞

- ・ 投与開始前中間尿中細菌数： $< 10^5$ CFU/mL の患者
- ・ 直前に前立腺生検、カテーテルを留置した患者

3.5. 急性精巣上体炎

細菌性（クラミジア・トラコマティス以外）及びクラミジア性の急性精巣上体炎を対象とする。

＜選択基準＞

- ・ 性：男性
- ・ 症状・所見：急性に発症した精巣上体の腫大及び疼痛を有する患者

＜除外基準＞

- ・ 細菌性：投与開始前中間尿中生菌数： $< 10^5$ CFU/mL の患者
- ・ クラミジア性：投与前の尿検体（初尿）からクラミジア・トラコマティスが検出されなかった患

者

なお、クラミジア・トラコモティスは核酸増幅法（PCR 法、TMA 法、SDA 法、TaqManPCR 法、real-time PCR 法等）を用いて検索する。

4. 投与方法、投与期間

各疾患にて異なるが、単回から 14 日間を目安とし、検討薬剤の特性により設定する。

急性単純性膀胱炎：単回～7 日間

急性単純性腎盂腎炎、複雑性尿路感染症：14 日間まで

急性細菌性前立腺炎、急性精巣上体炎：経口薬では少なくとも 14 日間

5. 評価時期と観察項目

以下の症状・所見の観察及び臨床検査を各観察日に実施する。

5.1. 評価時期

5.1.1. 投与開始前

投与開始前においては、適切な患者を組み入れるために十分な観察を行う。

5.1.2. 注射薬投与終了時（注射薬開始 4～6 日後程度）

注射薬を対象とした臨床試験において注射薬投与後に経口薬への switch を行う場合には、注射薬投与終了時（注射薬開始 4～6 日後程度）にも判定する。

5.1.3. 投与終了 5～9 日後（治癒判定）

細菌性では投与終了 5～9 日後に判定する。

なお、核酸増幅法を用いて判定する菌種を対象とするクラミジア性精巣上体炎等については、死菌の核酸を増幅し偽陽性となることを避けるために、投与終了 2～4 週後に判定する。

5.1.4. 投与開始 21～28 日後（再発判定時）

細菌性についてのみこの時期に再発の有無を判定する。

対象は投薬終了 5～9 日後及び注射薬投与終了時（注射薬開始 4～6 日後程度）の主効果判定が「有効」と判定された患者とする。

5.2. 観察項目

5.2.1. 症状・所見

5.1 で規定した各評価時期において細菌尿及び臨床症状の観察を行う。膿尿の検査法は計算盤法又はフローサイトメトリー法の所定の機器、尿試験紙法（エステラーゼ活性測定を原理とするもの）又は尿沈渣鏡検にて行う。詳細は「尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン第2版」¹⁾を参照のこと。

5.2.2. 微生物学的検査検体の採取

男性は中間尿、女性はカテーテル採尿が望ましい。ただし、急性精巣上体炎に限っては、中間尿ではなく、初尿（出始めの部分の尿）を検体とする。

6. 評価方法

「尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン第2版」¹⁾を参照のこと。

7. 参考文献

- 1) 公益社団法人日本化学療法学会尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン改訂委員会（委員長 荒川創一）. 尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン-第2版-. 日化療会誌. 2016; 64 (3): 479-491
- 2) Krieger JN, Nyberg LJ, Nickel JC : NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA 1999; 282 (3): 236-237

性感染症（尿道炎・子宮頸管炎）

1. はじめに

尿道炎及び子宮頸管炎は、それぞれ、選択基準や有効性評価基準が異なることから、本項では別々に記載する。さらに、抗菌薬の評価は原因菌の消長を観察すべきであることから、本ガイドンスで示す非淋菌性の性感染症では、クラミジア・トラコマティス又はマイコプラズマ・ジェニタリウムが分離・検出された症例に限定した。

なお、治験期間中の性行為は評価に重大な影響を及ぼすため、投与開始から最終評価日までの間、性交渉を行わない、性交渉を行う場合には性行為の最初からコンドームを使用する等、患者への指導が必要である。

2. 尿道炎

2.1. 対象

2.1.1. 対象疾患

- ・ 淋菌性尿道炎
- ・ 非淋菌性尿道炎（クラミジア・トラコマティス性、マイコプラズマ・ジェニタリウム性）

2.1.2. 対象菌種

投薬前の尿道分泌物又は初尿より分離又は検出された以下の菌種とする。

＜淋菌性尿道炎＞

淋菌

＜非淋菌性尿道炎＞

クラミジア・トラコマティス

マイコプラズマ・ジェニタリウム

2.2. 選択基準／除外基準

2.2.1. 淋菌性尿道炎

＜選択基準＞

- ・ 性：男性
- ・ 症状：淋菌性を疑う尿道炎症状を有する患者
- ・ 微生物検査：淋菌培養検査を実施した患者（培養検体は、尿道分泌物がある場合には尿道分泌物で行い、採取できない場合には初尿を用いる）

＜除外基準＞

投与開始前尿道分泌物又は初尿の培養検査にて淋菌の存在が確認されなかった患者

2.2.2. 非淋菌性尿道炎

<選択基準>

- ・ 性：男性
- ・ 症状：非淋菌性を疑う尿道炎症状を有する患者
- ・ 微生物検査：クラミジア・トラコマティスは核酸増幅法（PCR 法、TMA 法、SDA 法、TaqManPCR 法、real-time PCR 法等）を用いて検索する。マイコプラズマ・ジェニタリウムも核酸増幅法（PCR 法、real-time PCR 法等）を用いて検索する。（培養検体は、尿道分泌物がある場合には尿道分泌物を用い、採取できない場合には初尿を用いてもよいこととする）

<除外基準>

- ・ 投与開始前尿道分泌物又は初尿よりクラミジア・トラコマティス又はマイコプラズマ・ジェニタリウムを検出できなかった患者。
- ・ 淋菌が検出された患者。

2.3. 投与方法、投与期間

投与期間は以下のとおりとし、当該抗菌薬の特性に応じ設定する。

- ・ 淋菌性尿道炎：単回～7 日間
- ・ 非淋菌性尿道炎：単回～14 日間

2.4. 評価時期、観察項目

2.4.1. 評価時期

2.4.1.1. 投与開始前（投与開始日：Day 0）

投与開始前においては、適切な被験者を組み入れるために十分な観察を行う。

2.4.1.2. 投与終了 5～9 日後（淋菌性尿道炎のみ）

この時期に対象疾患が治癒したか否かを判定する。

2.4.1.3. 投与終了 2～4 週後（非淋菌性尿道炎のみ）

核酸増幅法を用いて評価する非淋菌性尿道炎（クラミジア・トラコマティス性、マイコプラズマ・ジェニタリウム性）については、死菌の核酸を増幅し偽陽性となることを避けるために、投薬終了 2～4 週後に判定する。

2.4.2. 観察項目

尿道炎に由来する臨床症状と、臨床所見として尿道分泌物の量及び性状を評価する。

2.5. 評価方法（判定基準）

「尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン 第2版」¹⁾を参照のこと。

2.5.1. 淋菌性尿道炎の有効性評価

① 微生物学的効果【主要評価項目】

淋菌の推移により以下のごとく「有効」又は「無効」のいずれかに判定する。

有効	培養により淋菌が検出されなかった症例
無効	培養により淋菌が検出、又は抗菌薬の変更・追加投与を行った症例

② 臨床効果

臨床症状の推移により以下のごとく「有効」又は「無効」のいずれかに判定する。

ただし、クラミジア、マイコプラズマの混合感染の場合は評価対象外とする。

有効	尿道炎に由来する症状が認められなかった症例
無効	尿道炎に由来する症状が認められた、又は抗菌薬の変更・追加投与を行った症例

2.5.2. 非淋菌性尿道炎の有効性評価

① 微生物学的効果【主要評価項目】

クラミジア・トラコマティス又はマイコプラズマ・ジェニタリウムの推移（投与前と同一検査法）により以下のごとく「有効」又は「無効」のいずれかに判定する。

有効	核酸増幅法*によりクラミジア・トラコマティス及びマイコプラズマ・ジェニタリウムが検出されない症例
無効	核酸増幅法*によりクラミジア・トラコマティス又はマイコプラズマ・ジェニタリウムが検出、又は抗菌薬の変更・追加投与を行った症例

*：クラミジア・トラコマティスは核酸増幅法（PCR法、TMA法、SDA法、TaqManPCR法、real-time PCR法等）を用いて検索する。

マイコプラズマ・ジェニタリウムは核酸増幅法（PCR法、real-time PCR法等）を用いて検索する。

② 臨床効果

臨床症状の推移により以下のごとく「有効」又は「無効」のいずれかに判定する。

有効	尿道炎に由来する症状が認められなかった症例
無効	尿道炎に由来する症状が認められた、又は、抗菌薬の変更・追加投与を行った症例

3. 子宮頸管炎

3.1. 対象

3.1.1. 対象疾患

淋菌性子宮頸管炎

非淋菌性子宮頸管炎（クラミジア・トラコマティス性、マイコプラズマ・ジェニタリウム性）

3.1.2. 対象菌種

投与前の子宮頸管の分泌物又は擦過検体から分離又は検出された以下の菌種とする。

＜淋菌性子宮頸管炎＞

淋菌

＜非淋菌性子宮頸管炎＞

クラミジア・トラコマティス

マイコプラズマ・ジェニタリウム

3.2. 選択基準／除外基準

3.2.1. 淋菌性子宮頸管炎

＜選択基準＞

- 1) 子宮頸管炎の症状又は所見を有する 16 歳以上の女性とする。
- 2) 炎症所見等により臨床的に性感染症の証拠があり、子宮頸管分泌物、擦過検体等による微生物学的検査にて淋菌の存在を確認する。

＜除外基準＞

- 1) 投与前の培養検査にて淋菌の存在が確認されなかった患者
- 2) 骨盤内炎症性疾患（子宮付属器炎、腹膜炎）を併発していない患者

3.2.2. 非淋菌性子宮頸管炎

＜選択基準＞

- 1) 子宮頸管炎の症状又は所見を有する 16 歳以上の女性とする。
- 2) 炎症所見等により臨床的に性感染症の証拠があり、子宮頸管分泌物又は擦過検体等を用いてクラミジア・トラコマティス又はマイコプラズマ・ジェニタリウムの存在が確認又は推定されること。なお、クラミジア・トラコマティスは TMA 法、SDA 法、PCR 法等の核酸増幅法を用いて検索する。マイコプラズマ・ジェニタリウムは PCR 法等を用いて検索する。

＜除外基準＞

- 1) 投与前の検査にてクラミジア・トラコマティス又はマイコプラズマ・ジェニタリウムを検出できなかった患者。
- 2) 投与前の培養検査にて淋菌の存在が確認された患者
- 3) 骨盤内炎症性疾患（子宮付属器炎、腹膜炎）を併発していない患者

3.3. 投与方法、投与期間

投与量、投与間隔及び投与期間については、開発しようとする当該抗菌薬の特徴に従い決定する。原則として、少なくとも最初の3日間、連続投与した場合、臨床効果の判定が可能であるが、当該抗菌薬が単回投与等、短期間で治療を終了する場合はこの限りではない。また、最大投与期間は14日が望ましい。

3.4. 評価時期、観察項目

3.4.1. 評価時期

3.4.1.1. 投与開始前（投与開始日：Day 0）

投与開始前においては、適切な被験者を組み入れるために十分な観察を行う。

3.4.1.2. 投与終了時 End of Treatment（投与終了日～7日後）

投与終了時の有効性及び安全性を評価する。なお、投与中止時又は治癒・改善による規定の日数以内に投与を終了する際にも、この時期に実施する項目を観察すること。

3.4.1.3. 治癒判定 Test of Cure（投与終了1～3週間後）

この時期に対象疾患が治癒したか否かを判定する。この判定が主要評価となるため必ず実施する。

評価に遺伝子学的診断結果を用いる場合、投与終了日の直後では疑陽性となる懸念があることから、評価時期は投与終了1～3週間後に行う。また、原因菌の特性等から、治験実施計画書ごとに評価時期を設定してもよい。なお、複数回確認することが必要な場合には、適宜、回数を設定してもよい。

3.4.2. 観察項目

自覚症状として、体温、帯下感、下腹部痛、性器掻痒感と、臨床所見として、膣部の異常なびらん・発赤・浮腫の有無、子宮頸管分泌物の量及び性状を観察する。

3.5. 評価方法

3.5.1. 臨床的有效性評価

臨床的治癒は感染徴候の消退と、さらなる抗菌薬治療の必要性のないことと定義される。具体的には以下の基準を参考に臨床効果を判定する。

定 義	
有 効：	子宮頸管炎に由来する症状・徴候が消失あるいは改善し、以後対象疾患に対する抗菌薬による治療が必要ないと判断した場合
無 効：	以下のいずれかの場合 ・ 子宮頸管炎に由来する症状・徴候が悪化した場合 ・ 微生物学的効果が「存続」の場合等、対象疾患に対する治療として抗菌薬の変更・追加投与を行った場合 ・
判定不能：	・ 微生物学的効果が「判定不能」で当該抗菌薬投与終了後から子宮頸管炎に対して他の抗菌薬が投与されていない場合 ・ 子宮頸管炎に由来する症状・徴候の消失あるいは改善が認められたが、投与終了時までに対象疾患以外に対して抗微生物薬（全身投与）が投与された場合

3.5.2. 微生物学的評価

投与開始前及び投与終了時に感染症に応じた適切な検査材料（子宮頸管分泌物、擦過検体等）を採取し、微生物学的検査検体とする。微生物学的検査検体は、それぞれの疾患に応じ適切な方法（遺伝子学診断法、培養等）にて原因菌の存在を確認する。

投与終了後及び決められた最終 follow-up 期間までに、以下の基準により微生物学的効果を判定する。

【淋菌性子宮頸管炎】

淋菌の推移により以下のごとく「消失」又は「存続」のいずれかに判定する。

消失	培養により淋菌が検出されなかった場合
存続	培養により淋菌が検出、又は抗菌薬の変更・追加投与を行った場合

【非淋菌性子宮頸管炎】

クラミジア・トラコマティス又はマイコプラズマ・ジェニタリウムの推移（投薬前と同一検査法）により以下のごとく「消失」又は「存続」のいずれかに判定する。

消失	核酸増幅法*によりクラミジア・トラコマティス及びマイコプラズマ・ジェニタリウムが検出されない場合
存続	核酸増幅法*によりクラミジア・トラコマティス又はマイコプラズマ・ジェニタリウムが検出、又は抗菌薬の変更・追加投与を行った場合

*：クラミジア・トラコマティスは核酸増幅法（PCR 法、TMA 法、SDA 法、TaqManPCR 法、real-time PCR 法等）を用いて検索する。

マイコプラズマ・ジェニタリウムは核酸増幅法（PCR 法、real-time PCR 法等）を用いて検索する。

4. 参考文献

- 1) 公益社団法人日本化学療法学会尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン改訂委員会（委員長 荒川創一）．尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン-第2版-．日化療会誌. 2016; 64 (3): 479-491

腹腔内感染症

1. 対象

1.1. 主な対象菌種

腹腔内感染症の主な原因菌は、ブドウ球菌属、腸球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属等である。当該抗菌薬の特性に応じて、対象とする菌種を定める。

1.2. 対象疾患

上記菌種によると推定される

- ・ 腹膜炎（骨盤内炎症性疾患による腹膜炎を含めてもよい）
- ・ 腹腔内膿瘍
- ・ 肝・胆道感染（胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍）

2. 選択基準／除外基準

2.1. 選択（診断）基準

- 1) 炎症所見、腹部所見、画像等により臨床的に腹腔内感染の証拠があり、①手術又は感染部位の経皮的ドレナージ、胆嚢・胆管（胆道）ドレナージ等が計画又は既に 24 時間以内に実施された症例。ただし骨盤内炎症性疾患や胆嚢炎においては、治療にドレナージ不要と判断され、実施されない場合も選択可とする（ただしこの場合も穿刺等による検体採取が必須）。②術後感染においては、手術時に留置されたドレーンから消化管内容液、膿性排液等が確認された患者
- 2) 初期治療又は他剤無効患者（他剤無効：3 日以上抗菌薬が投与され無効と判断された場合）
なお、手術やドレナージ等の処置後に登録された症例では手術・処置時の 1 回のみ当該抗菌薬以外の抗菌薬の投与は許される。
- 3) 当該抗菌薬投与開始前に微生物学的評価のための検体が採取可能、又は当該抗菌薬投与開始後 24 時間以内に検体を採取することができると判断された患者

2.2. 除外基準

- 1) 下部消化管穿孔で 12 時間以内に手術が行われた患者
- 2) 胃十二指腸潰瘍穿孔で 24 時間以内に手術が行われた患者
- 3) 単純性虫垂炎（穿孔性や壊疽性以外）
- 4) 壊死性睪炎
- 5) 特発性細菌性腹膜炎（Spontaneous bacterial peritonitis：SBP）
- 6) 腹腔開放ドレナージ例^{1~3)}
- 7) 穿孔性腹膜炎等で明確な膿瘍形成が画像等で確認されているにもかかわらず、ドレナージ等が

適切に実施されていない患者

- 8) ドレナージ等の外科的処置により既に症状が改善しつつある患者
- 9) 基礎疾患及び感染症が極めて重篤で当該抗菌薬の臨床評価に適さない場合又は試験期間の生存が期待できない患者⁴⁾。Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II で重症度を評価する場合は>15 が除外基準とされることが多い。

3. 投与方法、投与期間

投与量、投与間隔、投与期間については、開発しようとする当該抗菌薬の特徴に従い決定する。原則として、少なくとも最初の3日間は連続して投与した場合に治療効果の判定が可能である。また最大投与期間は14日間が望ましい^{5,6)}。腹腔内感染症においては、通常、24時間発熱がなく、末梢白血球数が改善し、腸管運動が回復するまで当該抗菌薬の投与を継続する^{7,8)}。

4. 評価時期と観察項目

4.1. 評価時期

評価時期は、投与終了時に加え、治癒判定時（投与終了7～14日後）に行う。通常、後者をもって治癒判定を実施する。また、投与開始4～6週間後に治癒判定を行うことも勧められている⁵⁾（外来での評価でも可）。ただし登録時に手術が計画又は24時間以内に実施された場合は、手術部位感染も評価対象となるが、これは術後1カ月まで経過を観察し判定する。

以下の症状・徴候の観察及び臨床検査を各観察日に実施する。

4.1.1. 投与開始前（投与開始日：Day 0）

投与開始前においては、適切な患者を組み入れるために十分な観察を行う。膿瘍や腹膜炎における腹水は手術や経皮的ドレナージ等の侵襲的処置時に採取し培養する。正確な感染部位の確認を行う。

4.1.2. 投与開始3日後（Day 2～4）

バイタルサイン、腹部所見は毎日観察する。末梢血液、血液生化学的検査、尿検査、感染部位からの浸出液（性状・量）の観察は必要に応じて実施する。コンタミネーションの可能性が低い閉鎖式ドレーンを使用中で、臨床的治癒せずと判断された場合は、原因菌の評価を行うためにドレーン排液の培養を行う。

4.1.3. 投与終了時 End of Treatment（投与終了日～3日後）

投与中止時又は治癒・改善による規定の日数以内で投与を終了する際にも、この時期に実施する項目を観察すること。

4.1.4. 治癒判定時 Test of Cure（投与終了7～14日後）

この時期に対象疾患が治癒したか否かを判定する。海外ではこの時期を主要な評価時期としており、海外との比較を行う上で重要な評価時期である。

4.2. 観察項目

4.2.1. 症状・所見

バイタルサイン、身体所見（自発痛、圧痛、腹膜刺激症状等）、血液一般検査（ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、血小板数）、血液生化学的検査（総ビリルビン値、肝・胆道系酵素、血清クレアチニン値、CRP 値）、尿検査、血液培養について経時的に観察を行う。

感染部位からの浸出液（性状・量）の観察は、投与開始前、投与終了・中止時（検体採取可能な場合）に必ず実施する。

腹腔内の感染巣を確認するため、画像検査を投与開始日に出来るだけ実施する。投与開始前に炎症所見が認められた場合には、投与終了・中止時及び治癒判定時にも画像検査を実施する。検査法としては、単純 X 線検査、超音波、CT、MRI 等があるが、治験期間中は同一の検査法を用いて評価する。

重症感染を試験対象とする場合は、重症度のスコアリングを行うために血行動態や呼吸機能も評価する。

4.2.2. 微生物学的検査検体の採取

全ての患者から当該抗菌薬開始時に検査材料（感染部位からの浸出液、膿汁等）を採取し、適切に好気性、嫌気性培養を行い、感受性試験も実施する。なお、当該抗菌薬投与開始前の採取が困難な疾患の場合は、投与開始後 24 時間以内に検体を採取する⁶⁾。投与開始後に適宜検体を採取し培養を実施するが、当該抗菌薬の治療中にドレーン等、抜去され投与後の検体の採取が不能なこともある。

5. 評価方法

5.1. 臨床効果

- 1) 臨床的治癒は感染徴候の消退と、さらなる抗菌薬治療の必要性のないことと定義される⁵⁾。臨床的治療失敗は下記の如く定義される。

- ① 腹腔内における持続又は再発性の感染が、画像、経皮的ドレナージ又は再手術で証明された場合
- ② 術後の手術部位感染
- ③ 引き続き腹腔内感染による死亡
- ④ 腹腔内感染が証明されない場合でも他の抗菌薬による治療が試験期間中に行われた場合（MRSA に活性を示さない抗菌薬の試験において、MRSA による混合感染に対する抗 MRSA 薬の併用使用や、真菌感染に対する抗真菌薬が併用された場合は、評価可能か否か判定委員会で判断する）

- 2) 最終的評価は治癒、治療失敗、判定不能（indeterminate）で行う⁵⁾。臨床効果が、評価をする上で最も重要で、微生物学的効果はそれに次ぐ。化膿性検体がなく follow-up の培養が行えない場合は、臨床的な経過が良好であれば微生物学的に推定消失とする⁵⁾。

5.2. 微生物学的効果

当該抗菌薬の治療終了時及び決められた最終 follow-up 期間までに、本ガイドラインの各論 15「微生物学的評価法」に準じて微生物学的効果を判定する。

混合感染の場合、微生物学的効果はそれぞれの微生物ごとに評価しなければならない⁴⁾。再燃や再感染の評価において、治療開始後の培養検体は当該抗菌薬が血中、組織、体液に高濃度存在しない時期に採取する。

6. 参考文献

- 1) Wittmann DH, Aprahamian C, Bergstein JM. Etappenlavage: advanced diffuse peritonitis managed by planned multiple laparotomies utilizing zippers, slide fastener, and Velcro analogue for temporary abdominal closure. *World J Surg* 1990; 14: 218-226
- 2) Ivatury RR, Nallathambi M, Rao PM, Rohman M, Stahi WM. Open management of the septic abdomen: therapeutic and prognostic considerations based on Apache II. *Crit Care Med* 1989; 17: 511-517
- 3) Lumsden A, Bradley EL III. Secondary pancreatic infections. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 459-467
- 4) Beam Jr TR, Gilbert DN, Kunin CM: General guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drug products. *Clin Infect Dis* 1992;15(Suppl 1):S5-S32
- 5) Solomkin JS, Hemsell DL, Sweet R, et al.: General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of intraabdominal and pelvic infections. *Clin Infect Dis* 1992; 15: S33-42
- 6) Solomkin JS, Yelin AE, Rotstein OD, et al.: Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections. *Ann Surg* 2003;237:235-245
- 7) Lennard ES, Dellinger EP, Wertz MJ, Minshew BH. Implications of leukocytosis and fever at conclusion of antibiotic therapy for intraabdominal sepsis. *Ann Surg* 1982; 195: 19-24
- 8) Lennard ES, Minshew BH, Dellinger EP, Wertz M. Leukocytosis at termination of antibiotic therapy: its importance for intra-abdominal sepsis. *Arch Surg* 1980; 115: 918-921

産婦人科領域感染症

1. 対象

1.1. 主な対象菌種

微生物学的評価可能症例から分離され、感受性試験の結果が必要な菌種は、下記のとおりとする。当該抗菌薬の適応となるその他の菌種については、別に報告されている *in vitro* の感受性試験、及び PK/PD 理論から決定する。

ブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、ヘモフィルス属、緑膿菌、嫌気性グラム陽性（球）菌（ペプトストレプトコッカス属、等）、嫌気性グラム陰性（桿）菌（バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フゾバクテリウム属、等）、マイコプラズマ属、クラミジア属

2. 選択基準／除外基準

2.1. 選択基準

2.1.1. 骨盤内炎症性疾患、外陰炎

炎症所見（発熱、白血球数増加、CRP 増加）、腹部所見（下腹部痛、下腹部圧痛を認める）、内診所見（膿性帯下や膿性分泌物を認める）、画像診断により臨床的に感染の証拠があり、治験担当医師より、細菌感染症と診断された患者。

2.1.2. 細菌性陰症

下記のいずれかの診断基準を用いる

(1) 以下のうち 3 項目以上を満たす患者 ¹⁾

- ・ 膣分泌物の性状は、薄く、均一である
- ・ 膣分泌物の生食標本で、顆粒状細胞質を有する clue cell が存在する
- ・ 膣分泌物に、10%KOH を 1 滴加えたときに、アミン臭がある
- ・ 膣分泌物の pH が 4.5 以上である

(2) 膣分泌物のグラム染色を行い、合計が 7 以上の患者（Nugent の方法 ²⁾）

type	Lactobacillus type					Gardnerella type (Prevotella 等の グラム陰性小桿菌含む)					Mobiluncus type				
菌数/視野 スコア	0	<1	1~4	5~30	>30	0	<1	1~4	5~30	>30	0	<1	1~4	5~30	>30
	4	3	2	1	0	0	1	2	3	4	0	1	1	2	2

合計スコアが 4 以上の場合には、偏性嫌気性菌を含めた細菌性陰症関連微生物の培養検査を行い、確定診断を行う。

2.2. 除外基準

以下の背景を有する患者は除外する。この他、開発しようとする当該抗菌薬の特性に応じ、適宜治験実施計画書ごとに除外基準を設定する。また、各項目の重篤度等についても同様に適宜、治験実施計画書ごとに設定する。

- ・ 基礎疾患及び感染症が極めて重篤で抗菌薬の臨床評価に適さない場合又は試験期間の生存が期待できない症例。Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II で重症度を評価する場合は>15 が除外基準とされることが多い。

3. 投与方法、投与期間

近年、製剤的な工夫等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、抗菌薬の特性に応じて設定すべきである。一般的には、最初3日間は連続して投与した場合に臨床評価に用いる。また、最大投与期間は14日が望ましい。

投与期間、臨床評価に用いることのできる最小期間については、開発しようとする当該抗菌薬又は抗菌薬の特徴に従い決定する。

4. 評価時期と観察項目

以下の症状・徴候の観察及び臨床検査を各観察日に実施する。

4.1. 評価時期

4.1.1. 投与開始前（投与開始日：Day 0）

投与開始前においては、適切な被験者を組み入れるために十分な観察を行う。

4.1.2. 投与開始3日後（Day 2～4）

投与中の観察は、当該抗菌薬による投与の継続の可否を決定するために重要である。症状・徴候の改善が認められない場合には、被験者の健康を十分に考慮し、投与を中止し他の抗菌薬投与に切り替える等、治験担当医師が適切に判断する必要がある。

4.1.3. 投与終了時 End of Treatment（投与終了日～3日後）

投与終了時の有効性及び安全性を評価する。なお、投与中止時又は治癒・改善による規定の日数以内に投与を終了する際にも、この時期に実施する項目を観察すること。

4.1.4. 治癒判定時 Test of Cure（投与終了1～2週間後）

この時期に対象疾患が治癒したか否かを判定する。海外ではこの時期を主要な評価時期としており、海外との比較を行う上で重要な評価時期である。

4.2. 観察項目

体温、理学所見（自発痛、圧痛、腹膜刺激症状等）、末梢血液（ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、血小板数）、血液生化学的検査（総ビリルビン値、肝酵素、血清クレアチニン値、CRP 値）、尿検査、感染部位からの浸出液（性状・量）の観察は適切な間隔で実施する。凝固系の検査も行ってもよい。画像所見は必須ではないが対象疾患に応じて適宜実施する。投与終了時及び最終の治癒判定時（投与終了1～2週間後）には必ず検査を実施する。

4.2.1. 微生物学的検査検体の採取

全ての患者から当該抗菌薬開始時に検査材料（子宮内容物、ダグラス窩穿刺液、骨盤死腔液、分泌物・液等）を採取し、適切に好気性、嫌気性培養（女性生殖器感染症では特に嫌気性菌が病原菌として重要なので必ず嫌気性菌培養を併用する）を行い、感受性試験も実施する。なお、当該抗菌薬投与開始前の採取が困難な疾患の場合は、投与開始後 24 時間以内までに検体を採取する。ドレーン排液に加え、最初に血液培養が陽性ならその培養も適切な間隔で繰り返し行う。抗菌薬開始後に適宜検体を採取し培養を実施するが、抗菌薬投与中にドレーン等、抜去され投与後の検体の採取が不能なこともある。

5. 評価方法

5.1. 臨床効果

5.1.1. 骨盤内炎症性疾患

- 1) 評価時期は、投与終了時に加え、投与終了 1～2 週間後に行う。通常、後者をもって治癒判定を実施する。また投与終了 4～6 週間後に治癒判定を行うことも勧められている（外来での評価でも可）。ただし登録時に手術が計画又は 24 時間以内に実施された場合は、手術部位感染も評価対象となるが、これは術後 1 ヶ月まで経過を観察し判定する。
- 2) 臨床的治癒は感染徴候の消退と、さらなる抗菌薬治療の必要性のないことと定義される。なお、臨床的転帰が評価を行う上で最も重要であるため、臨床効果の判定には臨床症状及び炎症所見の推移（スコアリング等）で判定することも推奨される。

臨床的治療失敗は下記の如く定義される。

- ① 腹腔内における持続又は再発性の感染が、画像、経皮的ドレナージ又は再手術で証明された場合
- ② 術後の手術部位感染
- ③ 引き続く同部位感染による死亡
- ④ 腔内感染が証明されない場合でも他の抗菌薬による治療が試験期間中に行われた場合（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）に活性を示さない抗菌薬の試験において、MRSA による混合感染に対する抗 MRSA 薬の併用使用や、真菌感染に対する抗真菌薬が併用された場合は、評価可能か否か判定委員会で判断する）

5.1.2. 外陰炎（バルトリン腺炎、膿瘍を含む）

- 1) 評価時期は、投与中（3 日後）、投与終了時に加え、投与終了 1～2 週間後に行う。通常、後者をもって治癒判定を実施する。また投与終了 4～6 週間後に治癒判定を行うことも勧められている。
- 2) 臨床的治癒は感染徴候（疼痛、炎症部位の大きさ、膿汁等）の消退と、さらなる抗菌薬治療の必要性のないことと定義される。臨床的治療失敗は下記の如く定義される。
 - ① 症状・徴候が存続又は悪化した場合
 - ② 対象疾患治療を目的に追加の抗菌薬療法を行った場合
 - ③ 感染が証明されない場合でも他の抗菌薬による治療が試験期間中に行われた場合（MRSA に活性を示さない抗菌薬の試験において、MRSA による混合感染に対する抗 MRSA 薬の併用使用や、真菌感染に対する抗真菌薬が併用された場合は、評価可能か否か判定委員会で判断する）

5.1.3. 細菌性膣症

本対象疾患においては、臨床症状に加えて、細菌性膣症の Amsel らの診断基準¹⁾ や Nugent の方法²⁾ も使用して有用性を評価する。

5.2. 微生物学的効果

当該抗菌薬投与終了時及び決められた最終 follow-up 期間までに、本ガイドラインの各論 15「微生物学的評価法」に準じて微生物学的効果を判定する。混合感染の場合、微生物学的効果はそれぞれの微生物ごとに別々に評価しなければならない。再燃や再感染の評価において、投与開始後の培養検体は当該抗菌薬が血中、組織、体液に高濃度存在しない時期に採取する。

6. 参考文献

- 1) Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am J Med. 1983 Jan;74(1):14-22.
- 2) R P Nugent, M A Krohn, and S L Hillier : Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. J Clin Microbiol. 1991 February; 29(2): 297–301

感染性腸炎

1. 対象

1.1. 主な対象菌種

微生物学的評価可能症例から分離され、感受性試験の結果が必要な菌種は、下記のとおりとする。

シゲラ属

サルモネラ属

カンピロバクター属

ただし、当該抗菌薬の適応となるその他の菌種（例えば、病原性大腸菌、ビブリオ属、エロモナス属等）については、症例の集積が困難なため、*in vitro* の感受性試験、当該抗菌薬の糞便中濃度等を勘案した PK/PD 理論から決定可能とする。

1.2. 対象疾患

感染性腸炎。また、対象菌種の保菌者（病後保菌者も含む）

2. 選択基準

- 1) 対象菌種等による感染性腸炎が疑われる患者。
- 2) 投与開始日（前）に便の回数が 5 回以上とする。
- 3) 年齢：当該抗菌薬により適宜決めるが、一般的には 20 歳以上に設定する。

2.1. 除外基準

総論の 3.3 項の規定に従う。

3. 投与方法、投与期間

投与量、投与間隔、投与期間については、開発しようとする当該抗菌薬の特徴に従い決定する。原則として、少なくとも最初の 3 日間は連続して投与した場合に臨床評価の判定が可能である。また最大投与期間は 7 日間で望ましい。

4. 評価時期と観察項目

4.1. 評価時期

4.1.1. 投与開始前（投与開始日：Day 0）

投与開始前においては、適切な患者を組み入れるために十分な観察を行う。

4.1.2. 投与終了時 End of Treatment

投与終了時の有効性及び安全性を評価する。なお、投与中止時又は治癒・改善による規定の日数以内

で投与を終了する際にも、この時期に実施する項目を観察すること。

4.1.3. 治癒判定時 Test of Cure

この時期に対象疾患が治癒したか否かを判定する。

なお、培養検体はカンピロバクター腸炎、細菌性赤痢では原則として投与終了2～7日後、サルモネラ腸炎の場合は投与終了7～10日後にそれぞれ2回、培養間隔は24時間以上あけて実施する。

4.2. 観察項目

臨床症状（最高体温、便性状、1日排便回数及び腹痛、悪心、嘔吐、渋り腹等）、血液一般検査（ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、血小板数）、血液生化学的検査（総ビリルビン値、肝酵素、血清クレアチニン値、CRP 値）、尿検査等を実施する。なお、保菌者については、臨床症状に観察は不要である。

5. 評価方法

5.1. 臨床効果

臨床効果は、臨床症状の推移から、治験担当医師の判断により、有効、無効の2段階で判定する。これらのいずれにも判定できない時は判定不能とする。なお、保菌者は臨床効果評価対象から除外する。

5.2. 微生物学的効果

微生物学的効果は、原因菌として分離された菌株ごとに、表1により判定する。

表1 微生物学的効果判定基準

微生物学的効果	定 義
有 効	投与終了時の菌培養が陰性で、かつそれ以降の排菌がみられない。
無 効	－ 投与終了時の菌培養が陽性であった場合 － 投与終了時の菌培養が陰性であったが、その後再排菌が認められた場合
判定不能	－ 投与開始時、菌培養が陰性でそれ以降も排菌が認められない場合 － 対象菌種に対する抗菌活性を有する他の抗菌薬が投与された場合 － 種々の理由により微生物学的検査が実施されなかった等、上述のいずれの判定もできない場合

眼科領域

1. 対象

1.1. 主な対象菌種

肺炎球菌、インフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、緑膿菌、肺炎桿菌、大腸菌、ペプトストレプトコッカス属、プロピオニバクテリウム属、プレボテラ属等

1.2. 対象疾患

経口剤：上記菌種によると推定される下記疾患

眼瞼炎、麦粒腫、涙囊炎

注射剤：上記菌種によると推定される下記疾患

眼窩蜂巣炎（眼瞼膿瘍を含む）

角膜炎、全眼球炎（眼内炎を含む）

2. 選択基準／除外基準

総論の 3.3 項の規定に従う。

2.1. 疾患及び代表原因菌

- 眼瞼炎、麦粒腫、眼瞼膿瘍：眼瞼の皮膚、毛嚢、瞼板腺等の細菌感染で原因菌は、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌が多い。
- 涙囊炎：涙囊の急性・慢性の細菌感染であり、原因菌はブドウ球菌属、肺炎球菌、嫌気性菌が多い。
- 角膜炎：角膜の上皮欠損をきっかけに感染し、眼痛、毛様充血、前房蓄膿等を伴う。主に角膜中央に潰瘍を形成する。原因菌は緑膿菌、肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、モラクセラ属、セラチア属が多い。
- 眼窩蜂巣炎：眼窩内の感染で、眼瞼腫脹、眼球突出を生じる。原因菌は黄色ブドウ球菌が最も多い。肺炎球菌、化膿レンサ球菌、インフルエンザ菌、緑膿菌も原因菌となる。
- 眼内炎：眼球内の感染で、感染経路から外因性と内因性がある。外因性眼内炎が大部分を占める。原因菌はブドウ球菌属、レンサ球菌属等、グラム陽性球菌が圧倒的に多い。内因性では、肺炎桿菌、大腸菌、緑膿菌等、グラム陰性桿菌が多い。

3. 投与方法、投与期間

原則として、少なくとも最初の 3 日間は連続して投与した場合に臨床評価に用いる。

投与期間については、7 日間とするが最長投与期間は 14 日間とする。

4. 評価時期と観察項目

4.1. 評価時期

4.1.1. 投与開始前（投与開始日：Day 0）

投与開始前においては、被験者を適切に組み入れるために十分な観察を行う。

4.1.2. 投与開始 3 日後（Day 3～4）

投与中の観察は、当該抗菌薬による治療の継続の可否を決定するために重要である。症状・徴候の改善が認められない場合には、被験者の健康を十分に考慮し、当該抗菌薬の投与を中止し他の抗菌薬投与に切り替える等、治験担当医師が適切に判断する必要がある。

4.1.3. 投与終了時 End of Treatment（投与終了日～3 日後）

投与終了時の有効性、安全性を評価する。投与中止時又は治癒・改善による規定の日数以内で投与を終了する際にも、この時期に実施する項目を観察すること。

4.1.4. 治癒判定時 Test of Cure（投与終了 7～10 日後）

この時期に対象疾患が治癒したか否かを判定する。海外ではこの時期を主要な評価時期としており、海外との比較を行う上で重要である。

4.2. 観察項目

4.2.1. 症状・所見

対象疾患ごとに 2 つの主症状・所見及びその他の 3 つ副次的症状・所見を設定する。

主症状（原則毎日観察とする。ただし、経口薬の場合は投与開始前、投与 3 日後、投与終了時（中止時））

眼瞼炎：腫脹、発赤

麦粒腫：腫脹、疼痛

涙囊炎：腫脹、眼脂

眼窩蜂巣炎（眼瞼膿瘍を含む）：眼瞼腫脹、疼痛

副次的症状・所見（特記すべき症状・所見についてのみ観察する。）

眼瞼炎：眼脂、充血、異物感

麦粒腫：眼脂、充血、異物感

涙囊炎：発赤、流涙、疼痛

眼窩蜂巣炎（眼瞼膿瘍を含む）：眼球突出、視力低下、眼脂

症状ごとに 3 点（3+）、2 点（2+）、1 点（+）、0 点（-）

4.2.2. 微生物学検査検体の採取

微生物学的検査は、投与開始前と投与終了時（又は中止時）に実施する。微生物学的検査材料は、眼脂又は眼分泌物とする。

5. 評価方法

投与開始前の重症度判定

投与開始時の 5 つの症状・所見のスコア合計で算出する。

重症：10 点以上

中等症：5～9 点

軽症：4 点以下

5.1. 投与終了時の臨床効果（End of Treatment）

投与終了時に下記の例のような定義により有効、無効の 2 段階及び判定不能で臨床効果を判定する。

定 義	
有 効：	1 週間以内に主症状が消失するか症状スコアが 1/4 以下になった場合
無 効：	症状の改善がみられない場合
判定不能：	脱落、除外等にて投与終了時の評価が出来なかった場合

5.2. 治癒判定時の臨床効果（Test of Cure）

投与終了後 7～10 日後に下記定義により有効、無効の 2 段階及び判定不能で臨床効果を判定する。

定 義	
治癒 (Cure)	症状・徴候が消失あるいは改善し、以後対象疾患に対する抗菌薬による治療が必要ないと判断した場合
治癒せず (Failure)	- 症状・徴候が存続あるいは悪化した場合 - 対象疾患治療を目的に追加の抗菌薬療法を行った場合
判定不能	投与終了時に来院がない等、症状・所見の情報が欠如している場合 症状・所見の消失あるいは改善が認められたが、投与終了時までに対象疾患以外に対して抗菌薬が投与された場合

5.3. 微生物学的効果

本ガイドラインの各論 15「微生物学的評価法のガイダンス」に準拠して微生物学的効果を判定する。

追補：点眼薬の臨床評価に関しては別途、日本眼感染症学会にて作成のガイダンスを参照する。

耳鼻咽喉科領域感染症

1. 対象

1.1. 急性中耳炎

1.1.1. 主な対象菌種

肺炎球菌

インフルエンザ菌

モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス

A 群レンサ球菌（化膿性レンサ球菌）

なお、ブドウ球菌属等も自然排膿例では外耳道からの混入や他の菌からの菌交代もあり検出率が高いが、原因菌として特定するためには臨床症状、菌の検出状況等を考慮した判断が必要である。

1.1.2. 対象疾患

上記菌種によると推定される急性中耳炎を対象とする。

なお、抗菌薬の臨床評価を目的とした急性中耳炎には反復性中耳炎及び遷延性中耳炎を含めても差し支えない。

1.1.3. 選択基準／除外基準

1.1.3.1. 選択基準

急性中耳炎の診断基準は、耳痛を認め、鼓膜の発赤及び膨隆を認める患者とし、発熱を認めることが望ましい。

1.1.3.2. 除外基準

- 1) 滲出性中耳炎、真珠腫性中耳炎、癒着性中耳炎及び鼓室粘膜が保存されていない既手術例
- 2) 感染症に影響する以下の要因・背景を有する患者
 - (a) 重症感染症患者で外科的治療（微生物学的検査を目的とした鼓膜切開等は除く）を必要とする患者（例えば顔面腫脹に発熱等の全身症状を伴う患者、又は鼓膜が厚く肥厚混濁し中耳粘膜の浮腫やポリープ様変化を有する患者等）
 - (b) 急性乳様突起炎、顔面神経麻痺、細菌性髄膜炎、脳膿瘍等、重大な合併症を有する患者
 - (c) 顎顔面形成不全等の先天性疾患患者

1.1.4. 観察項目

両側罹患の場合、重症度が同等の場合は右側、重症度に差がある場合には、重症度の高い側を観察側とする。

1.1.4.1. 症状・所見

以下の症状・所見をすべての評価時期において観察する。

(a) 臨床症状

主症状として、耳痛、発熱は必ず観察し、なし（正常）、軽度、高度の 3 段階で評価することを推

奨める。その他臨床評価に適した副症状がある場合は別途評価することとする。

(b) 鼓膜所見

主要所見として、発赤、膨隆は必ず観察し、なし（正常）、軽度、高度の3段階で評価することを推奨する。その他臨床評価に適した副症状がある場合は別途評価することとする。

1.1.4.2. 微生物学的検査検体の採取

臨床症状が改善した治癒判定時での微生物学的検査のための検体採取は、被験者に対する過剰処置として倫理上問題があるため原則実施できない。したがって、微生物学的検査のための検体は、投与開始前及び投与終了時又は中止時に実施する。

鼓膜切開が可能な症例においては、鼓膜切開又は穿刺により得られた中耳分泌物を採取する。小児等において、鼓膜切開が困難な症例では、後述する上咽頭ぬぐい液を採取し、原因菌の参考としても差し支えない。なお、鼓膜穿孔が存在し外耳道に中耳分泌物が流出している場合は、それを吸引又は清拭により除去し外耳道を消毒した後、新たに流出したものを採取する。また、分離・培養・同定した原因微生物に対する薬物感受性を測定する。

1.2. 急性副鼻腔炎

1.2.1. 主な対象菌種

黄色ブドウ球菌

肺炎球菌

インフルエンザ菌

モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス

なお、歯因性の嫌気性菌（ペプトストレプトコッカス属、ポルフィロモナス属、プレボテラ属等）も原因菌となる場合がある。

1.2.2. 対象疾患

上記菌種によると急性副鼻腔炎を対象とする。

1.2.3. 選択基準／除外基準

1.2.3.1. 選択基準

- 1) 当該抗菌薬投与開始日又はその前日に下記症状・所見基準を満たす、細菌感染症としての炎症の存在が明確な患者。
 - (a) 鼻粘膜に発赤を認める
 - (b) 鼻漏又は後鼻漏が膿性又は粘膿性を示す
 - (c) X線写真による副鼻腔の病的陰影は参考所見とする。なお、既手術例は除くが、明らかに上顎洞粘膜が保存されており、術後 365 日以上経過している場合（鼻茸については除去術後 90 日以上経過している場合）は可とする。

1.2.3.2. 除外基準

感染症に影響する下記の要因・背景を有する患者

- 1) 重症感染症患者で外科的治療を必要とする患者（例えば顔面腫脹に発熱等の全身症状を伴う患者、又は大きな鼻茸が存在し鼻腔がほとんど閉塞している患者等）
- 2) 急性乳様突起炎、顔面神経麻痺、細菌性髄膜炎、脳膿瘍等、重大な合併症を有する患者
- 3) 顎顔面形成不全等の先天性疾患患者

1.2.4. 観察項目

両側罹患の場合、重症度が同等の場合は右側、重症度に差がある場合には、重症度の高い側を観察側とする。

1.2.4.1. 症状・所見

下記の症状・所見をすべての評価時期において観察する。

(a) 臨床症状

主症状として、鼻漏、顔面部痛（疼痛）は必ず観察し、なし（正常）、軽度、高度の 3 段階で評価することを推奨する。その他臨床評価に適した副症状がある場合は別途評価することとする。

(b) 鼻腔所見

主要所見として、鼻汁・後鼻漏の性状は必ず観察し、なし（正常）、軽度、高度の 3 段階で評価す

ることを推奨する。その他臨床評価に適した副症状がある場合は別途評価することとする。

1.2.4.2. 微生物学的検査検体の採取

臨床症状が改善した治癒判定時での微生物学的検査のための検体採取は、被験者に対する過剰処置として倫理上問題があるため原則実施できない。したがって、微生物学的検査のための検体は、投与開始前及び投与終了時又は中止時に実施する。

上顎洞穿刺が可能な症例では、上顎洞穿刺により貯留液を採取する。上顎洞穿刺が困難な場合は、鼻腔内に貯留している鼻汁を除去した後、新たに中鼻道に流出してきた分泌物を採取する。嫌気性菌（ペプトストレプトコッカス属、ポルフィロモナス属、プレボテラ属等）の検索も実施することも有用である。

また、分離・培養・同定した原因微生物に対する薬物感受性を測定する。

1.3. 急性扁桃炎、急性咽頭・喉頭炎

1.3.1. 主な対象菌種

A 群レンサ球菌（化膿性レンサ球菌）

肺炎球菌

インフルエンザ菌

モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス

なお、口腔内の嫌気性菌（ペプトストレプトコッカス属、ポルフィロモナス属、プレボテラ属等）等も原因菌となる場合がある。

1.3.2. 対象疾患

上記菌種によると推定される急性扁桃炎、急性咽頭・喉頭炎を対象とする。

なお、急性扁桃炎では扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を対象に含むことができる。急性咽頭・喉頭炎では咽頭炎のみの場合も対象となる。

1.3.3. 選択基準／除外基準

1.3.3.1. 選択基準

- 1) 急性扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）
 - (a) 扁桃の発赤及び、膿苔又は膿栓を認める。
 - (b) 扁桃周囲炎及び扁桃周囲膿瘍の場合は扁桃周囲の腫脹を伴うものとする。なお、扁桃周囲炎では膿苔又は膿栓の有無は問わないが、扁桃周囲膿瘍の場合は膿汁を伴うものとする。
- 2) 急性咽頭・喉頭炎（咽頭炎のみも含む）
 - (a) 咽頭痛（嚥下痛を含む）を認める
 - (b) 咽頭の発赤又は腫脹を認める
 - (c) 咽頭の膿汁、膿苔又は膿栓を認める
 - (d) 咽喉頭炎では嗄声を認める

1.3.3.2. 除外基準

総論の 3.3 項の規定に従う。

1.3.4. 観察項目

両側罹患の場合、重症度が同等の場合は右側、重症度に差がある場合には、重症度の高い側を観察側とする。

1.3.4.1. 症状・所見

下記の症状・所見をすべての評価時期において観察する。

自覚症状として、咽頭痛・嚥下痛は必ず観察し、なし（正常）、軽度、高度の 3 段階で評価することを推奨する。他覚所見として、発赤は必ず観察し、膿苔・膿栓、扁桃周囲の腫脹（扁桃周囲炎）、膿汁（扁桃周囲膿瘍）、嗄声（咽喉頭炎）等、対象とする疾患に応じた特徴的症狀について観察し、なし（正常）、軽度、高度の 3 段階で評価することを推奨する。その他、臨床評価に適した副症状がある場合は別途評価することとする。

1.3.4.2. 微生物学的検査検体の採取

臨床症状が改善した治癒判定時での微生物学的検査のための検体採取は、被験者に対する過剰処置として倫理上問題があるため原則実施できない。したがって、微生物学的検査のための検体は、投与開始前及び投与終了時又は中止時に実施する。

急性扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）においては、扁桃陰窩を擦過し、膿苔、膿栓を採取する。また、扁桃周囲膿瘍は穿刺又は切開により膿汁を採取する。嫌気性菌（ペプトストレプトコッカス属、ポルフィロモナス属、プレボテラ属等）の関与が考えられる場合は、嫌気性菌の検索も実施することも有用である。

急性咽頭・喉頭炎（咽頭炎のみの場合を含む）においては、膿性分泌物（側索及び後壁に付着した膿苔、膿栓等）より検体を採取する。

また、分離・培養・同定した原因微生物に対する薬物感受性を測定する。

2. 投与方法、投与期間

投与期間については、一般的には5～10日間とし、最初3日間を連続して投与された症例に対して臨床評価を行う。

なお、投与期間、臨床評価に用いることのできる最小期間については、開発しようとする当該抗菌薬又は抗菌薬の特徴に従い決定する。

3. 評価時期

症状・所見の観察及び臨床検査については、下記の基準を参考にした観察日に実施する。なお、各試験においてこれらの観察基準を参考とし、評価時期を変更しても差し支えない。

3.1. 投与開始前（投与開始日：Day 0）

投与開始前に適切な被験者を組み入れるための検査・観察を行う。

3.2. 投与開始3日後（Day 2～4）

投与開始3日後の観察は、当該抗菌薬による治療の継続の可否を決定するために重要である。症状・徴候の改善が認められない場合には、被験者の健康を十分に考慮し、臨床試験を中止し他の抗菌薬投与に切り替える等治験担当医師が適切に判断する必要がある。

3.3. 投与終了時 End of Treatment（投与終了日～3日後）

この時点では、特に微生物学的効果を判定する。

3.4. 治癒判定時 Test of Cure（投与終了7～14日後）

この時点で最終的な臨床効果判定を行う。臨床効果判定は、各疾患で規定された症状・所見の推移により判定する。

3.5. 中止時

中止時には、臨床効果及び微生物学的効果を判定する。なお、安全性については、可能な限り追跡調査を行い、被験者の健康を考慮する。

4. 評価方法

4.1. 重症度判定

投与開始日の臨床症状と他覚所見から、スコアリングによる重症度判定を行う。

4.2. 治癒判定時の有効性評価（Test of Cure）

治癒判定時に以下の基準により有効性判定を行う。

定 義	
治癒： (Cure)	症状・徴候が消失又は改善し、以後対象疾患に対する抗菌薬による治療が必要ないと判断した場合
治癒せず： (Failure)	- 症状・徴候が存続又は悪化した場合 - 対象疾患治療を目的に追加の抗菌薬療法を行った場合 - 対象疾患により死亡した場合
判定不能：	治癒判定時に来院がない等、症状・所見の情報が欠如している場合 症状・所見の消失又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

4.3. 微生物学的効果判定

投与開始前から投与終了時における原因菌の消長により、本ガイドラインの各論 15「微生物学的評価法」に準拠して微生物学的効果を判定する。

なお、原因菌の特定にあたっては以下に留意する。

4.3.1. 急性中耳炎

中耳分泌物による微生物学的検査において、急性中耳炎の主要原因菌（肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、A 群レンサ球菌）が検出された場合は単独感染、複数菌感染を問わず原因菌として差し支えない。また、中耳分泌物よりブドウ球菌属等が分離された場合は、菌量が 2+以上検出され、①臨床症状の推移に伴った菌の消失が認められること、②白血球貪食像が認められること、これら①、②のいずれかの条件に合致する等の情報がある場合は原因菌として差し支えない。

4.3.2. 急性副鼻腔炎

上顎洞穿刺又は中鼻分泌物による微生物学的検査において、副鼻腔炎の主要原因菌（肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス）、嫌気性菌等が検出された場合は原因菌として差し支えない。

5. その他の留意事項

5.1. 対象疾患

急性扁桃炎、急性咽頭・喉頭炎や急性副鼻腔炎はウイルスが原因であることが多い。先に示したこれら対象疾患の選択・除外基準は、成人を対象とする場合を中心に記載したが、小児を対象とする臨床試験においても抗菌薬投与が適用となる症例を選択することが望まれる。

また、急性中耳炎は成人よりも小児での発症が多い。15歳未満の小児急性中耳炎を対象とする場合には、鼓膜チューブを留置していない症例、頭蓋・顔面奇形のない症例、免疫不全のない症例を選択することが望ましい。原則、成人と同様の評価項目とするが、乳幼児では耳痛を正確に聴取することが困難であるため、啼泣／不機嫌を評価基準に代用する。

抗菌薬の有効性の特徴付けを目的とする場合には、慢性中耳炎の急性増悪、慢性副鼻腔炎の急性増悪を含めても差し支えないが、それぞれの病態で層別した臨床効果を個別評価することが望ましい。

この場合、慢性中耳炎の急性増悪は増悪後 10 日以内とし、真珠腫性中耳炎及び鼓室粘膜が保存されていない既手術例は除くこととする。また、慢性副鼻腔炎の急性増悪は増悪後 10 日以内とし、上顎洞粘膜が保存されていない既手術例は除くこととする。

歯科・口腔外科領域感染症

1. 対象

1.1. 主な対象菌種

本領域の主な原因菌はブドウ球菌属、レンサ球菌属、ペプトストレプトコッカス属、プレボテラ属、フソバクテリウム属及びポルフィロモナス属等である。当該抗菌薬の特性に応じて、対象とする菌種を定める。

1.2. 対象疾患

第Ⅰ群：歯周組織炎（歯槽骨炎、歯槽骨膜炎、歯牙支持組織炎、歯周囲膿瘍）

第Ⅱ群：歯冠周囲炎（智歯周囲炎）

第Ⅲ群：顎炎（顎骨骨髓炎、顎骨骨膜炎、顎骨骨炎、顎骨周囲炎）

第Ⅳ群：顎骨周辺の蜂巣炎

2. 選択基準／除外基準

2.1. 選択基準

- 1) 閉塞膿瘍を形成し、原因菌の確定が可能である症例（歯冠周囲炎を除く）。
- 2) 年齢：当該抗菌薬により適宜決定する。
- 3) 当該抗菌薬投与開始前に他の抗菌薬投与が行われていた場合において、その投与開始が 24 時間以内の場合、又は 24 時間以上でもその抗菌薬が無効の場合、組み入れを可能とする

2.2. 除外基準

総論の 3.3 項の規定に従う。

3. 投与方法、投与期間

投与量、投与間隔、投与期間については開始しようとする当該抗菌薬の特性に従い決定する。原則として少なくとも最初の 3 日間は連続して投与した場合に治療効果の判定が可能で、治療失敗の判定については最低 2 日間の投与が必要。投与期間については、薬剤の特性にもよるが、最低 3 日間とし最長で 14 日間とする。

4. 評価時期と観察項目

4.1. 評価時期

4.1.1. 投与開始前（投与開始日：Day 0）

投与開始前においては、適切な被験者を組み入れるために十分な観察を行う。

4.1.2. 投与開始 3 日後（Day 3～4）

投与中の観察は、当該抗菌薬の治療効果の判定及び治療の継続の可否を決定するために重要である。

症状・徴候の改善が認められない場合には、被験者の健康を十分に考慮し、臨床試験を中止し他の抗菌薬投与に切り替える等、治験担当医師が適切に判断する必要がある。

4.1.3. 投与終了時 End of Treatment (投与終了日又はその翌日)

臨床試験における最終の臨床効果の判定を行う主要な評価時期である。なお、投与中止時又は治癒・改善による規定の日数以内で投与を終了する際にも、この時期に実施する項目を観察すること。

4.1.4. 治癒判定時 Test of Cure (投与終了 7～14 日後)

この時期に対象疾患が治癒したか否かを判定する。

4.2. 観察項目

4.2.1. 症状・所見

全身所見：体温等

局所所見：発赤・熱感（口腔内、口腔外）、腫脹（口腔内、口腔外）疼痛（圧痛、自発痛、嚥下痛）、開口障害等程度の評価については、歯科口腔外科領域における抗菌薬効果判定基準³⁾を参考とする。

4.2.2. 微生物学的検査検体の採取

原則として、閉塞膿瘍から穿刺吸引にて検体を採取する

なお、得られた検査材料については 2. 選択基準／除外基準における微生物検査材料の評価に従い、評価の判定を行う。

5. 評価方法

5.1. 臨床効果

5.1.1. 投与終了時の臨床効果 (End of Treatment)

投与終了時に、歯科口腔外科領域における抗菌薬効果判定基準³⁾を参考とし、評点比による臨床効果を判定する。

定 義		
有 効	:	評点比が 0.6 未満
無 効	:	評点比が 0.6 以上

5.1.2. 治癒判定時の有効性評価 (Test of Cure)

治癒判定時に以下の基準により有効性判定を行う。

定 義	
治癒： (Cure)	症状・徴候が消失あるいは改善し、以後対象疾患に対する抗菌薬による治療が必要ないと判断した場合
治癒せず： (Failure)	- 症状・徴候が存続あるいは悪化した場合 - 対象疾患治療を目的に追加の抗菌薬療法を行った場合 - 対象疾患により死亡した場合
判定不能：	治癒判定時に来院がない等、症状・所見の情報が欠如している場合 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

5.2. 微生物学的効果

投与開始前から投与終了時及び治癒判定時における原因菌の消長より、本ガイドラインの各論 15「微生物学的評価法のためのガイダンス」に準拠して微生物学的効果を判定する。

6. 参考文献

- 1) 椎木一雄：Ⅰ．歯科・口腔外科領域における抗菌薬の臨床評価基準の提案．歯薬療法 17：96-99, 1998
- 2) 大野康亮：Ⅱ．抗菌薬効果判定基準の問題点．歯薬療法 17：100-102, 1998
- 3) 山根伸夫：Ⅲ．歯科口腔外科領域における抗菌薬効果判定基準（新評点法）．歯薬療法 17：103-109, 1998
- 4) 金子明寛：Ⅳ．歯性感染症における細菌検査資料の品質と検出率について．歯薬療法 17：110-113, 1998
- 5) 佐々木次郎：Ⅶ．歯科・口腔外科領域における抗菌薬の臨床試験実施要項．歯薬療法 17：121, 122, 1998

クロストリジウム・ディフィシル関連腸炎

1. はじめに

適応症として「感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）」の取得を目指す際に留意すべき事項を記載している。

2. 対象

2.1. 対象菌種

クロストリジウム・ディフィシル

2.2. 対象疾患

クロストリジウム・ディフィシル関連腸炎

- ・クロストリジウム・ディフィシル関連腸炎：

内視鏡的には、偽膜性腸炎、非特異的腸炎、大腸炎を伴わない下痢症の3類に分類される。偽膜性腸炎では、大腸粘膜に直径1～2 cmの円形黄白色の偽膜形成がみられ、非特異的腸炎では、偽膜形成を欠くものの、粘膜の発赤、腫脹、浮腫が主体であり、大腸炎を伴わない下痢症では、臨床的に下痢を認めるだけで、腸粘膜の外観は正常である。

3. 選択基準／除外基準

3.1. 選択基準

成人、急性下痢が存在し、クロストリジウム・ディフィシルの分離又は毒素の確認がされた患者
なお、確定診断には内視鏡検査を実施することが望ましい。

3.2. 除外基準

- ・他の腸内病原菌分離例
- ・便から多数の黄色ブドウ球菌分離例
- ・バンコマイシン注、メトロニタゾール併用例
- ・プロバイオティクス製剤併用例

4. 投与方法、投与期間

原則として、少なくとも最初の3日間は連続して投与した場合に臨床評価に用いる。

5. 評価時期と観察項目

以下の症状・徴候の観察及び臨床検査を各観察日に実施する。

5.1. 評価時期

5.1.1. 投与開始前（投与開始日：Day 0）

投与開始前においては、適切な被験者を組み入れるために十分な観察を行う。

5.1.2. 投与開始 3 日後（Day 3～4）

投与中の観察は、当該抗菌薬による治療の継続の可否を決定するために重要である。症状・徴候の改善が認められない場合には、被験者の健康を十分に考慮し、臨床試験を中止し他の抗菌薬投与に切り替える等、治験担当医師が適切に判断する必要がある。

5.1.3. 投与終了時 End of Treatment（投与終了日～3 日後）

投与終了時の有効性及び安全性を評価する。なお、投与中止時又は治癒・改善による規定の日数以内に投与を終了する際にも、この時期に実施する項目を観察すること。

5.1.4. 治癒判定時 Test of Cure（投与終了 21～28 日後）

この時期に対象疾患が治癒したか否かを判定する。海外ではこの時期を主要な評価時期としており、海外との比較を行う上で重要な評価時期である。

5.2. 観察項目

5.2.1. 症状・所見

下痢（回数）、腹痛、便性状（水様便、粘液便、粘血便、泥状便）、腹部膨満感、悪心、嘔吐等の腸炎症状及び発熱について観察する。臨床検査では、特に白血球増多は重要な指標であるので検討すること。

また、クロストリジウム・ディフィシルの菌体外毒素（cytotoxin, enterotoxin, binary toxin）の検出状況も検討することとする。

なお、偽膜性腸炎確定診断には内視鏡にて腸粘膜に偽膜の形成を確認することが望ましい。

5.2.2. 微生物学的検査検体の採取

微生物学的検査は、投与開始前と投与終了時（中止時）に実施する。

微生物学的検査材料は、採取した糞便とする。

6. 評価方法

6.1. 臨床効果

6.1.1. 投与終了時の臨床効果

投与終了時に下記項目の基準を参考に臨床効果を判定する。

臨床効果判定は、臨床所見に基づいて行い、微生物学的効果判定は参考とする。

下痢症状の改善：毎日の軟便、水様便の回数、及び全期間の回数

便の形状の改善：水様便、軟便、固形便

下痢の持続期間：投薬から最初の有形便まで

偽膜、浮腫、腸炎の消失

等で判定することとする。

6.1.2. 治癒判定時の有効性評価

治癒判定時に臨床症状により、以下の通り有効性評価を行う。

定 義	
治癒： (Cure)	症状・徴候が消失あるいは改善し、以後対象疾患に対する抗菌薬による治療が必要ないと判断した場合
治癒せず： (Failure)	- 症状・徴候が存続あるいは悪化した場合 - 対象疾患治療を目的に追加の抗菌薬療法を行った場合
判定不能：	治癒判定時に来院がない等、症状・所見の情報が欠如している場合 症状・所見の消失あるいは改善が認められたが、治癒判定了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

6.2. 微生物学的効果

投与開始前から投与終了時及び治癒判定時における原因菌の消長より、本ガイドラインの各論 15「微生物学的評価法」に準拠して微生物学的効果を判定する。

（クロストリジウム・ディフィシル、毒素の消失を補助判定項目とし、臨床効果の判定には用いない）

小児感染症

1. 対象

1.1. 主な対象菌種

小児科領域での抗菌薬開発は、基本的には成人での安全性、有効性が確認された後に実施される。したがって、多くの菌種については、成人を対象とした臨床試験で取得されるであろう。

髄膜炎菌、百日咳菌等については、臨床例が稀であることから、主に *in vitro* での抗菌活性から適応菌種として取得されるべきである。

1.2. 対象疾患

- 急性扁桃炎、急性咽頭・喉頭炎、猩紅熱

なお、扁桃炎及びレンサ球菌属による感染症を適応症として取得する場合には、「猩紅熱」もあわせて取得できる。

- 急性気管支炎、肺炎

成人の急性気管支炎は、ほとんどがウイルスによる感染であるために抗菌薬の適応にはならないが、小児の場合には、年齢にもよるがマイコプラズマ・ニューモニエ、クラミジア・ニューモニエ等が原因で発症するが多い。したがって、成人で肺炎の有効性が確認されている場合においては、小児で肺炎及び急性気管支炎の症例を集積することにより、肺炎及び急性気管支炎の適応症を取得することができる。

- 尿路性器感染症（急性単純性腎盂腎炎、急性単純性膀胱炎、複雑性尿路感染症、急性細菌性前立腺炎、急性精巣上体炎）
- 皮膚科領域感染症（深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創などの二次感染）
- 感染性腸炎（シゲラ属、サルモネラ属、カンピロバクター属等、細菌性の腸炎に限る）
- 敗血症
- 化膿性髄膜炎
- 百日咳

なお、上記には示していないが、小児領域においても適応症として必要な以下の感染症については、他の専門科領域のガイダンスを参考に臨床試験を実施することが望ましい。

- 耳鼻咽喉科領域感染症（急性中耳炎、急性副鼻腔炎）
- 整形外科領域感染症（化膿性骨髓炎、化膿性関節炎）
- 腹腔内感染症（腹膜炎、腹腔内膿瘍）

- 肝・胆道感染症（胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍）
- 眼科領域感染症（眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎、眼窩蜂巣炎（眼瞼膿瘍を含む）、角膜炎、眼内炎（全眼球炎を含む））
- 歯科・口腔外科領域感染症（歯周組織炎、顎炎等）
- 皮膚軟部組織感染症（外傷・熱傷及び手術創等の二次感染）
- 産婦人科領域感染症（骨盤内炎症性疾患、外陰炎、細菌性膣症）

2. 選択基準

疾 患	選択基準
急性扁桃炎 急性咽頭・喉頭炎 猩紅熱	- 発熱、鼻汁、咳嗽、咽頭痛、嘔声等の症状を認め、咽頭・喉頭に発赤等、炎症所見を認める。 - 感染局所から病原細菌が検出されるか、あるいは細菌性を示唆する症状・所見を認める場合
急性気管支炎	- 発熱、咳嗽、喀痰等の症状を認め、胸部聴診で連続性副雑音を聴取し、胸部 X 線で肺野に明らかな浸潤陰影を認めない場合 - 気道から病原細菌が検出されるか、あるいは細菌性を示唆する症状・所見を認める場合
肺炎	- 発熱、咳嗽、喀痰等の症状を認め、胸部 X 線で肺野に明らかな浸潤陰影を認める場合 - 気道又は血液から病原細菌が検出されるか、あるいは細菌性を示唆する症状・所見を認める場合
尿路性器感染症	- 発熱、頻尿、排尿痛等を認め、検尿検査で膿尿を認める場合 - 尿から病原細菌が検出されるか、あるいは細菌性を示唆する症状・所見を認める場合
感染性腸炎	- 発熱、下痢、嘔吐、粘膿血便等を認める場合 - 便から病原細菌が検出されるか、あるいは細菌性を示唆する症状・所見を認める場合
皮膚科領域感染症	- 皮膚に発赤や水疱等を認める場合 - 感染局所から病原細菌が検出されるか、あるいは細菌性を示唆する症状・所見を認める場合
敗血症	- 敗血症を疑わせる体温異常（低体温、発熱）や全身状態を認める場合 - 血液から病原細菌が検出されるか、あるいは敗血症を示唆する症状・所見を認める場合
化膿性髄膜炎	- 体温異常（低体温、発熱）、けいれん、意識障害、髄膜刺激徴候等を認める場合 - 髄液又は血液から病原細菌が検出されるか、あるいは細菌性を示唆する症状・所見を認める場合
百日咳	- 百日咳を示唆する症状・所見を認める場合 - 気道から百日咳菌が検出されるか、あるいは血清学的に百日咳が証明される場合

3. 投与方法、投与期間

原則として、少なくとも最初の3日間は連続して投与した場合に臨床評価に用いる。

投与期間については、一般的には7日間であるが、化膿性髄膜炎等の重症疾患では、しばしば14日間以上投与が必要である。

投与期間、臨床評価に用いることのできる最小期間については、開発しようとする抗菌薬の特徴に従い決定する。

4. 評価時期と観察項目

以下の症状・徴候の観察及び臨床検査を各観察日に実施する。重症例では、長期に治療を要する場合もあるため評価時期が長くなる。

4.1. 評価時期

4.1.1. 投与開始前（投与開始日：Day 0）

投与開始前においては、適切な患者を組み入れるために十分な観察を行う。

4.1.2. 投与開始3日後（Day 3）

投与中の観察は、当該抗菌薬による治療の継続の可否を決定するために重要である。症状・徴候の改善が認められない場合には、患者の健康を十分に考慮し、臨床試験を中止し他の抗菌薬投与に切り替える等、治験担当医師が適切に判断する必要がある。

4.1.3. 投与終了時 End of Treatment （投与終了日～3日後）

投与終了時の有効性及び安全性を評価する。なお、投与中止時又は治癒・改善による規定の日数以内に投与を終了する際にも、この時期に実施する項目を観察すること。

4.1.4. 治癒判定時 Test of Cure （投与終了7～10日後）

この時期に対象疾患が治癒したか否かを判定する。海外ではこの時期を主要な評価時期としており、海外との比較を行う上で重要な評価時期である。

4.2. 観察項目

4.2.1. 症状・所見

各疾患の観察項目及び検査項目を以下に示す。

疾患	観察項目（症状・所見）	検査項目
急性扁桃炎、 急性咽頭・喉頭炎、 猩紅熱	全身状態、体温、咽頭所見	炎症所見、細菌検査
急性気管支炎、肺炎	全身状態、体温、咳嗽、呼吸困難の有無	炎症所見、細菌検査、胸部 X 線 （必要に応じて胸部 CT）
尿路性器感染症	全身状態、体温、頻尿、排尿痛	炎症所見、尿検査、細菌検査
感染性腸炎	全身状態、体温、下痢の性状・回数、 脱水状態の有無	炎症所見、細菌検査
皮膚科領域感染症	全身状態、体温、局所所見	炎症所見、細菌検査
敗血症	全身状態、体温	炎症所見、細菌検査
化膿性髄膜炎	全身状態、体温、髄膜刺激症状の有無、意識障害の有無、痙攣の有無、 大泉門の膨隆の有無等	炎症所見、髄液所見、細菌検査
百日咳	全身状態、咳嗽、嘔吐、チアノーゼ、 無呼吸、睡眠障害の有無等	炎症所見、細菌検査、百日咳抗体

4.2.2. 微生物学的検査検体の採取

微生物学的検査は抗菌薬の評価において必要不可欠である。しかしながら、採取手技により病原微生物以外の菌を採取してしまう危険があるため、感染局所より排出される検体を採取し、常在菌による汚染を防ぐ方策を考慮することが重要である。微生物学的検査方法については、本ガイドラインの各論 15「微生物学的評価法」を参照し実施すること。以下に小児感染症の臨床試験において推奨する微生物学的検査検体及び採取部位を示す。

疾患	検体あるいは検体採取部位	注意事項
急性扁桃炎、 急性咽頭・喉頭炎、猩紅熱	扁桃スワブ、咽頭スワブ	
急性気管支炎、肺炎	喀痰（鼻咽頭スワブ）、 血液（肺炎の場合）	鼻咽頭スワブは採取条件により 採用する
尿路性器感染症	尿	導尿等は無菌的に採取する
感染性腸炎	便	便、肛門スワブを用いる
皮膚科領域感染症	感染局所、穿刺膿	
敗血症	血液	静脈血あるいは動脈血
化膿性髄膜炎	髄液、血液	
百日咳	鼻咽頭スワブ	

5. 評価方法

5.1. 臨床効果

5.1.1. 投与終了時の臨床効果（End of Treatment）

投与開始前から投与終了時・中止時までの症状・所見の推移をもとに日本化学療法学会「小児科領域抗菌薬臨床評価における判定基準」の臨床効果判定に準じて判定する。

5.1.2. 治癒判定時の有効性評価（Test of Cure）

投与終了時・中止時から 7～10 日後（治癒判定時）に以下の基準により有効性評価を行う。

定 義	
治癒： （Cure）	症状・徴候が消失あるいは改善し、以後対象疾患に対する抗菌薬による治療が必要ないと判断した場合
治癒せず： （Failure）	- 症状・徴候が存続あるいは悪化した場合 - 対象疾患治療を目的に追加の抗菌薬療法を行った場合 - 対象疾患による死亡した場合
判定不能：	- 治癒判定時に来院がない等、症状・所見の情報が欠如している場合 - 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

5.2. 微生物学的効果

投与終了時及び治癒判定時に本ガイドラインの各論 15「微生物学的評価法」の微生物学的有効性の評価に準じて微生物学的効果を判定する。

5.3. 服用性（経口薬のみに適応）

経口薬の場合、小児にとって服用性は重要な問題である。

投与終了時に以下の基準により服用性を判定する。ただし、どの薬剤においても服用拒否する小児の場合には判定を保留し、その旨を症例報告書に記載する。

定 義	
非常に飲みやすい：	患者が喜んで服用した場合
飲みやすい：	問題なく全部服用した場合
ふつう：	時に服用をいやがったが全部服用可能の場合
飲みにくい：	服用をいやがったが大部分服用できた場合
飲めない：	服用拒否や服用後毎回はいてしまう場合
不明：	服用状況が不明な場合

微生物学的評価法

1. はじめに

微生物学的検査は、抗菌薬の臨床試験において、感染症の診断のための原因菌の確認及び抗菌薬の有効性を客観的に判定する上で重要な指標の1つになる。その方法としては、培養検査、血清診断、抗原検出、遺伝子診断法等があるが、それぞれ疾患・部位、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。特に培養検査による原因菌の分離同定は重要であり、感染症の原因菌を確認するのみでなく、その後の菌数の消長により抗菌薬の生体内効果を直接的に評価することができる。ただし、培養検査は感染病巣からの適切な検体採取が前提であり、これを正しく保存・輸送して、はじめて信頼性の高い検査が実施されることに注意しなければならない。一方、血清診断は、感染に伴う抗体産生を指標に原因菌を推定するものであり、生体反応を介した間接的な検査法である。したがって、免疫不全宿主、免疫抑制剤・抗がん剤投与患者では、正常な抗体産生がみられないことがある。近年、新しい微生物学的検査法として、病原体抗原の検出及び遺伝子診断法が多数の感染性疾患に応用されている。感度・特異度・迅速性に関して、かなりの進歩がみられているが、その適用にあたっては、それぞれの検査法の特徴及び注意点をよく理解して使用することが重要である。分離培養以外の検査法は、感染症の診断及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は問題点も多く、注意を要する。

2. 微生物学的検査が実施される施設

抗菌薬の微生物学的検査を実施するにあたっては、適切な検体の採取法を熟知した医師と、信頼のできる微生物検査室・微生物検査技師の存在が不可欠である。この点に関して、微生物検査技師は、感染症の微生物学的検査について専門的な教育を受けていることが重要である。特に微生物学的検査においては、塗抹鏡検による原因菌の推定から、疑わしいコロニーの釣菌、同定・薬剤感受性検査までかなりの熟練が要求される。抗菌薬の臨床試験における微生物検査技師の役割は重要であり、施設ごとに検査を実施する場合には、検査技術レベル、信頼度の担保と共に、精度管理の徹底が必要である。原因菌の抗菌薬感受性試験は、後述するように、分離された菌を各施設から回収した後、一施設においてまとめて実施することが望ましい。

3. 微生物学的検査法の実際と注意事項

臨床試験における微生物学的検査は、抗菌薬の種類や特徴、対象疾患及び評価項目ごとに異なる。信頼性の高い結果を得るためには以下の項目について、可能な限り詳細な手順書が用意されることを推奨する。

3.1. 検体の採取方法及び時期

培養検査において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、プロトコルにおいて詳細に規定されるべきである。特に呼吸器検体の場合、肉眼的に明らかに唾液と思われる場合には、後述する塗抹鏡検検査の結果と併せて、検体の再採取を指摘することも必要である。常在菌による汚染が避けられない検体（喀痰、尿、便等）の場合には、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（口腔洗浄後の採痰、中間尿等）。また、特殊な例ではあるが、乳幼児を対象に検

体を採取する場合には、極めて微量の検体を用いることから、得られた検体を予め一定量の液体培地中で混釈する等の処理が必要な場合もある。検体の採取時期は、対象抗菌薬の投与期間を考慮し、投与開始前、治療中、治療終了時及び治癒判定時等を基本に設定する。治癒判定時に細菌検査を実施することにより、耐性菌の出現及び菌交代症（現象）等の評価が可能となる。前治療薬の有無、種類及び投与時期は、微生物学的検査、特に培養検査に大きく影響を与えることから、患者ごとに必ず確認する必要がある。

3.2. 検体の保存・輸送

採取された検体は、速やかに微生物学的検査実施施設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、又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ター等）を適切に規定する必要がある。夜間の検体採取等により病棟での検体保存がやむを得ない場合には、「常在菌の汚染がある検体（便・喀痰等）は冷蔵庫、無菌的な検体（髄液・血液等）はカルチャーボトルに入れて培養器」というように具体的な方法を明示する。また、検体の採取から微生物学的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。

3.3. 検体の質的・量的評価と塗抹鏡検による原因菌の推定

微生物学的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。特に喀出痰に対しては、肉眼的評価（Miller&Jones 分類等）と顕微鏡的評価（Geckler 分類等）を応用することにより、微生物学的検査に適した検体かどうかの評価が可能となる。前述したように、適切な検体の採取は微生物学的検査の基本であり、もし質的に満足できないものであれば、検体の再採取を含めた対応も必要になる。塗抹鏡検検査は検体中に存在する菌の推定だけでなく、その菌が原因菌なのか、汚染菌なのかの鑑別においても重要である。特に白血球に貪食された細菌の存在、白血球集積部位に一致した細菌のクラスター形成等は、観察された菌が原因菌であることを示唆する所見と考えることができる。塗抹鏡検検査は微生物検査技師の熟練度に大きく依存する検査であり、この点からも熟練した技師が臨床試験に参加することが望ましい。

3.4. 培養及び同定検査

検体の培養検査に関しては、検体の前処理方法、使用培地、培養時間等を設定し、半定量・定量培養系を基本に統一した基準で実施する必要がある。特に、発育したコロニーからの釣菌は、検査実施者の経験に左右されやすいポイントとなる。嫌気性菌、栄養要求性変異株（HACEK グループ）、特殊培地での発育菌（レジオネラ等）、又は血液培養における長期観察等を考慮する場合には、培養時間についても統一した手順書が必要である。今日、分離菌の同定検査は自動器機を用いて実施されることが多いが、使用される機種によって若干の乖離が生じることが指摘されている。この点で、微生物学的検査法の実施は、技術的に信頼できる施設であることが条件であり、検査ごとの定期的な精度管理の記録が必要である。常在菌が混在する検体の場合には、分離菌が原因菌か汚染菌かの鑑別に悩む患者も多い。この場合には、培養検査による菌数の変化に加え、塗抹鏡検検査の結果、臨床症状、抗菌薬に対する反応性等を考慮しながら総合的に判断する。常在菌で病原性の低い細菌（喀痰における *Haemophilus parainfluenzae* 等）が分離され、塗抹鏡検においても原因菌を疑う所見が観察されない場合には、基本的に汚染菌と判断して対応する。原因菌として分離された細菌は、後述する薬剤感受性試験及び各種検査の再検のため

に保存する必要がある。ただし、菌種によっては保存により死滅しやすいもの、また、耐性因子が脱落しやすいものが存在することから、保存方法の選択には充分に注意する必要がある。

4. 培養検査以外の微生物学的検査法

感染症の原因診断法として、培養検査以外では血清抗体検査、病原体抗原検出、遺伝子診断法が重要である。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、これらの診断法の中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、感染症の診断及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、対象となる感染症及び原因病原体を考慮し、臨床試験ごとに適切な検査法が選択される必要がある。以下にそれぞれの検査法の特徴及び注意点を記載する。

4.1. 血清抗体価測定法

基本的には急性期と回復期の2ポイントにおける血清抗体価（IgG、IgM等）を測定し、4倍以上の上昇を認めた場合に原因菌と判断する。ただし、急性期にすでに有意な抗体価の上昇が見られている場合には回復期で逆に抗体価が減少する患者もみられる。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確定診断とする検査法もみられる。また、免疫不全患者、免疫抑制剤・抗がん剤投与患者等においては、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。個々の原因菌に対して複数の血清抗体価診断キットが発売されている場合には、臨床試験ごとに同一キットを用いて抗体価測定を実施することが原則である。どの検査法を用いるかの判断は、感度・特異度及び簡便性・再現性等に関する最新の情報をもとに慎重に検討する必要がある。

4.2. 病原体（毒素）抗原検出法

近年、免疫クロマトグラフィー法等の新しい技術を用いた病原体抗原の検出法が広く臨床に普及している。表1に代表的な抗原検出検査法を示したが、対象となる検体としては血清、咽頭・鼻腔ぬぐい、尿、便、髄液等がある。利用頻度の高い抗原検出キットとしては、インフルエンザウイルス抗原（鼻腔ぬぐい）、A群溶血性レンサ球菌抗原（咽頭ぬぐい）、肺炎球菌抗原（尿）、レジオネラ抗原（尿）等があり、菌体抗原ではないが菌の産生する毒素を検出するキット（腸管出血性大腸菌のベロ毒素、*Clostridium difficile*の産生する毒素、抗原等）も開発されている。その使用にあたっては、感度・特異度だけでなく、検査の簡便性・再現性、陽性となった場合の持続期間等にも注意する必要がある。

具体的には、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、一旦、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。

その他にもA群溶血性レンサ球菌抗原（咽頭ぬぐい）においては、A群溶血性レンサ球菌以外のレンサ球菌でも凝集することが報告されている。

尿中肺炎球菌抗原の検出は、健康小児でも肺炎球菌が鼻咽腔に常在しているために陽性を示す例が多

く、小児においては適当ではないこと等も知っておくべきであろう。

一方、髄膜炎やクラミジア感染症患者等では、臨床的改善と病原体抗原の減少を指標に抗菌薬の有効性を評価することも可能である。

表 1 病原体・毒素抗原の検出による感染症診断

検体	対象病原体	検体	対象病原体
呼吸器検体	A 群溶血性レンサ球菌	尿	レジオネラ
	肺炎球菌等		肺炎球菌
髄液	肺炎球菌	血液	リポポリサッカライド等
	インフルエンザ菌（b 型）		大腸菌 O157
	大腸菌	糞便	ヘリコバクター・ピロリ
	髄膜炎菌		クロストリジウム・ディフィシル
	B 群溶血性レンサ球菌		クラミジア
		性器分泌物	

4.3. 遺伝子診断

病原体に特異的な遺伝子配列を利用し、PCR 法等の増幅手法を用いた感染症診断法が広く利用されている。しかし、これらの検査法の中には、研究用として活用されているものもあることに留意する。いずれにしても、遺伝子増幅法を用いると理論的には数個の遺伝子の存在でも検出できることから、広く活用されているが、実際には検体中の阻害物質の存在等によりその感度はかなり低下していることが知られているものもある。一般には、肺炎等の際に培養に代わる迅速診断として、喀痰を検体とした肺炎球菌やインフルエンザ菌等の原因菌探索に用いられたが、これらの菌は健康な状態であっても、咽頭からかなりの頻度で検出されることから、遺伝子診断の結果のみをもって病原菌と特定することはできない。一方、結核やレジオネラのように、ヒトに常在することがない病原体では有用性の高い検査法となる。また、遺伝子診断法では基本的に生菌と死菌を鑑別することができない。したがって、陽性結果により治療が開始された患者においては、死菌由来の遺伝子の存在により陽性結果が持続してみられる可能性がある。すなわち、遺伝子診断法は、感度及び特異度の高さならびに迅速性から、感染症の原因菌の確認には有用である場合も多いが、有効性評価にも用いる場合は死菌の検出による擬陽性の問題等を考慮する必要がある。しかしながら、小児の急性中耳炎のように、極めて微量の検体を扱う場合は、培養陰性のケースであっても、遺伝子診断では検出されるということも多く経験されている。

臨床試験において、遺伝子診断を病原菌の特定や評価に用いる場合には、その妥当性を十分に説明することが必要である。

5. 薬剤感受性試験

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。薬剤感受性試験の結果は、抗菌薬の臨床的有効性の根拠となるばかりでなく、薬剤の体内動態等の結果と併せることにより（PK/PD）、抗菌薬の有効性に関して総合的な判断が可能となる。通常、薬剤感受性試験は日本化学療法学会の規定する方法に準じて微量液体希釈法又は寒天平板希釈法により測定される。日本化学療法学会に加え、米国の Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）も薬剤感受性測定方法、及び各種

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、これらを参考に検査結果を解釈する。多施設共同試験の場合、分離同定された原因菌は、可能な限り同一機関で薬剤感受性検査が実施されるべきである。また、抗菌薬による治療の前後における原因菌の薬剤感受性を測定することにより、耐性菌の誘導及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。

6. 微生物学的効果の評価

微生物学的な視点からみた有効性の評価は、原則として投与終了時・治癒判定時における原因菌の消長から判断する。ただし、抗菌薬の特性から別の評価系が必要な場合、又は対象となる感染症・菌種が特別な場合には、前述した病原体抗原の消長等を含め、それぞれ、治験実施計画書ごとに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、又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、被験者ごと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、被験者ごと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。

6.1. 原因菌別の微生物学的効果

微生物学的効果は、対象とする疾患ごとに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各評価日に判定する（表2）。表2及び表3には、臨床試験で一般的に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」及び「判定不能」で評価することが望ましい。なお、皮膚感染症等、疾患の特性により必要に応じて、「定着（colonization）」及び「再燃」等の判定を採用できる。

表 2 原因菌別の微生物学的効果の判定

判定	定義	解析上の 取り扱い
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。	
推定消失	治療によって臨床症状が改善又は消失し、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。	消失
定着* (colonization)	治療により明らかな感染症の症状や徴候は消失したが、当初の原因菌が同じ部位から検出された場合。	
存続	臨床症状の改善がみられず、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、原因菌が分離又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等の場合。	除外

*：必要に応じて採用可能

6.2. 被験者ごとの微生物学的効果

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、疾患の特性等により必要に応じて、「菌交代症」及び「重複感染」等の判定を採用できる（次頁の表 2 参照）。

原因菌別の菌消失率の解析では、「消失」及び「推定消失」に加え、臨床的に有効と考えられる「定着」及び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」は分母に含めない。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 3 被験者ごとの微生物学的効果の判定

判定	定義	解析上の 取り扱い
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。	
推定消失	治療によって臨床症状が改善又は消失し、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。	消失
定着* (colonization)	治療により明らかな感染症の症状や徴候は消失したが、当初の原因菌が同じ部位から検出された場合。	
存続	臨床症状の改善がみられず、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。	
菌交代症*	治療により当初の原因菌は消失し、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た場合。	存続
重複感染*	当初の原因菌が存続すると共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等、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

6.3. 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が、皮膚感染症等、疾患の特性から常在菌化したとみなすことができる場合には、「定着（colonization）」の判定項目を加える。

$$\text{菌消失率（\%）} = \frac{\text{「消失」} + \text{「推定消失」} + \text{「定着*」}}{\text{微生物学的効果判定例}} \times 100$$

*：必要に応じて採用可能

原因菌別の菌消失率の解析では、「消失」及び「推定消失」に加え、臨床的に有効と考えられる「定着」は、微生物学的効果としても消失と取り扱う。「判定不能」は分母に含めない。

尿路感染症では、UTI 薬効評価基準に従い尿中細菌の菌数に基づいて、「消失」と「存続」を評価する等、疾患ごとの基準に従う。

適応菌種名（属・種・群）表示例

【好気性グラム陽性球菌】

ブドウ球菌属： 黄色ブドウ球菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、表皮ブドウ球菌

レンサ球菌属： A群溶血性レンサ球菌、肺炎球菌、その他のレンサ球菌属

腸球菌属： エンテロコッカス・フェカーリス、エンテロコッカス・フェシウム、エンテロコッカス・アビウム、バンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム、その他の腸球菌属

マイクロコッカス属

【好気性グラム陰性球菌】

ナイセリア属： 淋菌、髄膜炎菌

モラクセラ属： モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス

【好気性グラム陽性桿菌】

リステリア属： リステリア・モノサイトゲネス

エリシペロスツリクス属： 豚丹毒菌

コリネバクテリウム属： ジフテリア菌

バシラス属： 炭疽菌、バシラス・セレウス

ノカルジア属

【腸内細菌科】

エスキリキア属： 大腸菌

シゲラ属： 赤痢菌

サルモネラ属： チフス菌、パラチフス菌、サルモネラ属（チフス菌、パラチフス菌を除く）

シトロバクター属

クレブシエラ属： 肺炎桿菌、クレブシエラ・オキシトカ

エンテロバクター属： エンテロバクター・クロアカ

セラチア属： セラチア・マルセスセンス

プロテウス属： プロテウス・ミラビリス、プロテウス・ブルガリス

モルガネラ属： モルガネラ・モルガニー

プロビデンシア属： プロビデンシア・レットゲリ、プロビデンシア・インコンスタンス

エルシニア属： ペスト菌

【ビブリオ科】

ビブリオ属： コレラ菌、腸炎ビブリオ、ブルニフィカス菌、その他のビブリオ属

エロモナス属： エロモナス・ヒドロフィラ、エロモナス・ソブリア、エロモナス・キャビエ

【パスツレラ科】

パスツレラ属： パスツレラ・ムルトシダ

ヘモフィルス属： インフルエンザ菌、ヘモフィルス・デュークレイ（軟性下痢菌）、ヘモフィルス・エジプトチウス（コッホ・ウィークス菌）

アグリゲイティバクター属： アグリゲイティバクター・アクチノミセテムコミタンス

適応菌種名（属・種・群）表示例

【ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌】

シュードモナス属： 緑膿菌、シュードモナス・プチダ、シュードモナス・フルオレッセンス
 バーグホルデリア属： バーグホルデリア・セパシア、バーグホルデリア・シュードマレイ
 ステノトロホモナス属： ステノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア
 アシネトバクター属： アシネトバクター・バウマニー、アシネトバクター・カルコアセティカス
 フラボバクテリウム属： フラボバクテリウム・メニンゴセプチカム
 アルカリゲネス属： アルカリゲネス・フェカーリス

【レジオネラ科】

レジオネラ属： レジオネラ・ニューモフィラ、その他のレジオネラ属

【好気性グラム陰性球桿菌】

ブルセラ属： ブルセラ・アボルタス
 ボルデテラ属： 百日咳菌
 フランシセラ属： 野兔病菌

【微好気性グラム陰性菌】

カンピロバクター属： カンピロバクター・ジェジュニ、カンピロバクター・コリ
 ヘリコバクター属： ヘリコバクター・ピロリ

【嫌気性グラム陽性球菌】

ペプトストレプトコッカス属

【嫌気性グラム陰性桿菌】

バクテロイデス属： バクテロイデス・フラジリス
 プレボテラ属： プレボテラ・インターメディア、プレボテラ・メラニノジェニカ、
 プレボテラ属(プレボテラ・ビビアを除く)
 ポルフィロモナス属： ポルフィロモナス・ジンジバリス
 フソバクテリウム属： フソバクテリウム・ヌクレアタム
 カプノサイトファーガ属

【嫌気性グラム陽性桿菌】

クロストリジウム属： 破傷風菌、ガス壊疽菌群、クロストリジウム・ディフィシル
 アクチノマイセス属： 放線菌
 プロピオニバクテリウム属： アクネ菌
 ユウバクテリウム属： ユウバクテリウム・レントム

【その他】

マイコバクテリウム属： 結核菌、らい菌、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）、
 マイコバクテリウム・カンサシ、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ
 ガードネラ属： ガードネラ・バジナリス

適応菌種名（属・種・群）表示例

【スピロヘーター科】

トレポネーマ属： 梅毒トレポネーマ

ボレリア属： 回帰熱ボレリア

【レプトスピラ科】

レプトスピラ属： ワイル病レプトスピラ

【リケッチア】

リケッチア属： リケッチア属（オリエンチア・ツツガムシ）

コクシエラ属： Q 熱リケッチア（コクシエラ・ブルネティ）

【クラミジア科】

クラミジア属： クラミジア・トラコマティス、クラミジア・ニューモニエ、
クラミジア・シッタシ

【マイコプラズマ科】

マイコプラズマ属： マイコプラズマ・ニューモニエ、マイコプラズマ・ジェニタリウム

ウレアプラズマ属： ウレアプラズマ・ウレアリティカム