

総 説

## 外用抗真菌薬の臨床評価ガイドライン (案)

渡 辺 晋 一<sup>1</sup> 原 田 敬 之<sup>2</sup>  
比 留 間 政 太 郎<sup>3</sup> 直 江 史 郎<sup>4</sup>

<sup>1</sup> 帝京大学医学部皮膚科学教室

<sup>2</sup> 東京女子医科大学第二病院皮膚科

<sup>3</sup> 順天堂大学医学部皮膚科学講座

<sup>4</sup> 東邦大学医学部

### 第 1 はじめに

抗真菌薬は他の領域の医薬品とは異なり、その主作用は宿主に対してではなく、感染症の原因となる真菌を対象としている。

全身投与抗真菌薬（経口・注射）の臨床評価は、開発を目的とした抗真菌薬と対象とする微生物、宿主との関係が複雑に絡み合い容易ではないが、外用抗真菌薬は原因菌が皮膚に局在し、直接皮膚に薬剤を適用するために全身投与抗真菌薬と比べると、微生物と宿主の関係はさほど複雑ではない。

2001年に公表された日本医真菌学会疫学調査結果<sup>1)</sup>（1997年調査実施）では、皮膚科を受診する浅在性皮膚真菌症患者は皮膚科新来患者の13%を占め、浅在性真菌症患者の59.2%は足白癬、19.2%は爪白癬、11.5%は生毛部白癬、8.8%はカンジダ症、3.3%は癩風であった。ここ数年の傾向として爪白癬が増加、生毛部白癬は減少の傾向にあるが、足白癬の患者総数は減少していないと報告されている<sup>1,2)</sup>。このような我が国における皮膚真菌症の疫学的な変化に応じた新たな外用抗真菌剤の開発が期待されるものの<sup>3)</sup>、適切な臨床評価ガイドラインの提示がないまま、今日に至っている。

一方、1998年、日本化学療法学会では欧米のガイドラインも参考として「抗菌薬臨床評価のガイドライン」を作成し公表している<sup>4,5)</sup>。

抗菌薬臨床評価のガイドラインにおいては、保険医療制度が充実し、臨床試験の実施に対する考え方が欧米とは異なる我が国では臨床試験を実施することには多くの困難を伴うこと、抗菌薬は他の領域の薬剤と異なり、対象とする微生物に対する抗菌力と薬物動態から有効性が類推できることが従来の開発において確認されていることを考慮し、一部欧米の抗菌薬ガイドライン及び我が国における他の領域の薬剤とは異なった試験方法、症例数が提案されている。

今般、日本医真菌学会では、これにならい、外用抗真菌薬の臨床評価に関するガイドライン案を作成し提案することとした。

本ガイドライン案は、抗真菌薬の対象疾患の中で一部

の浅在性皮膚真菌症（爪白癬、爪真菌症、角質増殖型白癬等）及び深在性皮膚真菌症を除く外用抗真菌薬の一般的な適応疾患とされるものの臨床評価に限定したが、除外した疾患を対象とする外用抗真菌薬の開発にあたっては、本ガイドラインを参考として、目的とする効能・効果を客観的に評価できるような治験計画を立てるべきである。

本ガイドライン案は、日本医真菌学会の外用抗真菌薬臨床評価ガイドライン作成に関する標準化委員会小委員会によって作成され、日本医真菌学会の理事会で承認されたものであるが、今後関係各位のご意見、ご助言を得て順次改訂されていくべきものである。

### 第 2 試験の進め方

開発を目的とした外用抗真菌薬の有効性及び安全性は、最終的には臨床試験で確認しなければならない。非臨床試験での真菌に対する試験管内抗真菌活性、毒性試験、薬物動態試験、感染治療試験などを通じてヒトでの有効性、安全性が予測された後に臨床試験を開始することになるが、臨床試験では開発を目的とした抗真菌薬の医薬品としての特性を明確に把握し、この特性を踏まえた臨床試験デザインが望まれる。

例えば、その外用抗真菌薬の特性としては、

- (ア) 幅広い抗真菌スペクトルを有する
  - (イ) 抗菌スペクトルが狭く、原因真菌に選択的に作用する
  - (ウ) 安全性が高く小児、高齢者などに使用しやすい
  - (エ) 投与回数と日数、投与量、投与のしやすさなど使いやすさが向上している
  - (オ) 医療経済的に優れる
- などが考えられる。

なお、臨床試験はGCP等関連の規定を遵守して実施されることが必須である。

#### 1 非臨床試験

##### (1) 真菌学的検討

真菌学的検討は、開発を目的とした抗真菌薬の特性を見い出すとともに、適応疾患を決定する上で必須の試験である。

- ア 試験管内抗真菌活性（日本医真菌学会抗真菌薬感受性試験法<sup>6)</sup> 及び NCCLS 法<sup>7,8)</sup> を参考とし実施する）
- イ 作用機序

## (2) 動物などを用いた試験

臨床試験を開始するにあたり、開発を目的とする抗真菌薬の有効性、安全性、薬物動態を推定する上で動物実験成績は貴重な資料となる。各種の動物を用いた以下の試験の実施を検討する。

- ア 毒性試験
- イ 安全性薬理試験
- ウ 薬物動態学的試験
- エ 感染治療（防御）試験
- オ 医薬品相互作用（構造上、薬物代謝の面から相互作用が考えられる場合には採用）

試験の項目ならびに実施時期については、最新の関連するガイドラインなどを参考にし、決定する。例えば、毒性試験の実施にあたっては、医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン（H10.11.13 医薬審 1019 及び H12.12.27 医薬審 1831）、安全性薬理試験は安全性薬理試験ガイドラインについて（H13.6.21 医薬審 902）、薬物動態学的試験は非臨床薬物動態試験ガイドラインについて（H10.6.26 医薬審 496）、医薬品相互作用は薬物相互作用の検討方法について（H13.6.4 医薬審 813）などを参考にし、これらの成績から適応疾患、臨床上的有効性、副作用についての予測を行い、既存の抗真菌薬と比較して明確な特性が期待できると考えられる場合に臨床試験段階に進むことができる。

## 2 臨床試験

外用抗真菌薬は対象とする真菌に対する試験管内抗真菌活性成績から、既存の外用抗真菌薬との有効性の比較類推が他の薬効群に比べ比較的容易であると考えられる。

臨床試験の実施にあたっては GCP を遵守し、定められた治験実施計画書に従って試験を進めていかななくてはならないことは言うまでもない。

患者を対象とした第 II 相臨床試験以降の臨床試験は、用量検討・用量確認試験、有効性及び医療上の有用性を証明する比較試験、適応疾患を決定する一般臨床試験に分けられる。

これらの臨床試験を通じて有効性、安全性の確認と投与量・投与方法・投与期間の検討、並びに開発を目的とした外用抗真菌薬の薬剤特性の確認を行う。

更に、2002 年度日本医真菌学会における外用抗真菌剤の臨床評価に対する提言<sup>9)</sup>、抗真菌剤の臨床的検討<sup>10)</sup>を参考とし、臨床試験を企画することが必要である。

### (1) 第 I 相臨床試験

初めてヒトを対象とする試験であり、基本的には健康人における以下の 3 種類の試験から構成される。

まず、試験薬剤のパッチテスト、光パッチテストにより皮膚における安全性を確認する。動物実験成績からヒトにおける安全性や薬物動態を予測する論拠は確立されていないので、慎重にデータを検討しながら次のステップに進む配慮が必要であるが、用いる薬剤の試験管内抗真菌活性や非臨床試験の結果を考慮し、適切な濃度を設定する。増量幅は 2 倍以上の等比を用いる。

臨床安全量の範囲と吸収・排泄などの薬物動態について知ることを目的として、パッチテストよりも大量の試験薬剤を用いて単回投与試験を行う。単回投与試験で用いられる薬剤濃度は局所適用される外用製剤では一般的に全身的暴露が極めて少ないことから、原則として局所毒性試験で安全性の確認された最高濃度を採用する。また、その際の 1 回塗布量は臨床推定投与量を考慮し、安全性に問題がなければ 5 グラム程度を目安とする。

単回投与試験で投与量と血液中薬剤濃度、副作用発現の有無、臨床検査値異常変動の有無とそれらの因果関係、並びに安全性を確認した後、反復投与試験を行う。反復投与試験の用量は単回投与試験の最高用量（同一の濃度・塗布量）とし、投与期間は画一的とすべきではなく、原則として薬物血中濃度が定常状態に達したことが確認できるまでの期間とする。通常半減期の 5 倍の時間が経過すれば定常状態に移行する。反復投与試験では血液中薬剤濃度、副作用発現の有無、臨床検査値異常変動の有無とそれらの因果関係を検討する。

第 II 相試験の結果、至適用量が第 I 相臨床試験での最高投与量より高用量となる場合には、第 I 相臨床試験にもどって追加試験を行う。

第 I 相試験を実施する施設、試験者の特に備えているべき条件及び実施方法は以下の通りである。

#### ア 実施医療機関

ショック等の緊急時に対応可能な設備、スタッフを有する施設。

#### イ 治験責任医師・治験分担医師

臨床薬理学並びに臨床試験に精通している者。

#### ウ 検査項目

類似薬や動物実験の結果を考慮して安全性の確認に必要な検査項目について検討する。

#### エ 事後検査

投与終了後 7～10 日後に実施する。

異常を認めた場合には正常化するまで追跡調査を実施する。

### (2) 第 II 相臨床試験

試験を実施する施設及び治験責任医師・治験分担医師の条件は以下の通りである。

(ア) ショック等の緊急時に対応可能な施設、スタッフを有する施設。

(イ) 治験責任医師は日本皮膚科学会認定専門医かつ日本医真菌学会認定専門医が望ましく、治験分担医師もそれに準じる。

第 II 相試験は前期と後期に分けられる。

#### ア 前期第 II 相臨床試験

前期第 II 相臨床試験の目的は、浅在性皮膚真菌症患者に用いた場合の開発を目的とした外用抗真菌薬の安全性、有効性及び薬物動態に関する瀬踏み試験が主たるものである。更に抗真菌薬の臨床上的特性を見出すため、必要症例数はそれぞれの目的に応じて設定する。この試験は用量検討試験の前段階の試験であり、対象疾患は用量検討・用量確認試験で対象となる足白癬患者が中心となる。

安全性や臨床効果の判定が困難となる要素の多い重篤な基礎疾患を有する患者や併用薬剤が多い患者は除外する。

#### イ 後期第 II 相臨床試験

後期第 II 相臨床試験の主要な目的は、前期第 II 相臨床試験で瀬踏み検討された臨床推奨用量を検討すること、並びに対象疾患を足白癬以外の浅在性皮膚真菌症に拡大して有効性、安全性を確認することにある。また後期第 II 相臨床試験は第 III 相比較臨床試験へ移行するための前段階の試験であり、投与方法や投与期間を検討する。この段階においても重篤な基礎疾患を有する患者や併用薬剤が多い患者は除外する。

その他、開発を目的とした抗真菌薬を投与した際の臨床経過を詳細に知ることにより、どの時点でどのような項目を観察すれば開発を目的とする抗真菌薬の特徴が証明できるかというエンドポイントを見い出すことができる。

外用抗真菌薬の特徴としては次のことが考えられる。

- (ア) 症状や検査所見の改善までの時間
- (イ) コンプライアンス
- (ウ) 試験管内抗真菌活性、抗真菌スペクトルからの有効性
- (エ) 安全性
- (オ) 経済性

一般に感染症を対象とした臨床試験においては、プラセボ投与群を設定することは倫理的に許されない。外用抗真菌薬においても、主作用は原因菌に対するものであるため、用量設定においては、原則として 2 濃度、可能であれば 3 濃度からなる用量設定試験により用量検討・用量確認試験を実施する。

外用抗真菌薬の用量検討・用量確認試験は臨床推奨用量の確認並びにエンドポイント（評価項目）を見出すことに主眼を置いた試験であり、その方法としては、前期第 II 相臨床試験で検討して得られた臨床推奨用量と考えられる投与量を中心とした 2 群比較、または 3 群比較が考えられる。この場合、有効性においては臨床症状の改善とともに真菌学的効果が重要なポイントとなる。用量検討・用量確認試験の対象疾患としては、症例数が多い足白癬が適している。

前期第 II 相臨床試験の一般臨床試験（重篤な基礎疾

患を有する患者、併用薬剤の多い患者を除いて検討された試験）及び後期第 II 相臨床試験の用量検討・用量確認臨床試験の成績に基づいて開発を目的とする抗真菌薬の臨床上的利点を見出し、浅在性皮膚真菌症の治療に貢献する可能性があるかと判断された場合には第 III 相臨床試験に進むことができる。

#### (3) 第 III 相臨床試験

この段階における試験には 2 つの柱がある。

##### ア 主軸となる浅在性皮膚真菌症における比較試験

第 1 は開発を目的とする抗真菌薬の有効性が既存の抗真菌薬と同等またはそれ以上であり、安全性についても問題がないことを確認するために実施する主軸となる疾患における比較試験である。

主軸となる対象疾患として足白癬を選択する。

この疾患を選んだ理由としては以下のことが挙げられる。

- (ア) 臨床症例数が多い。
- (イ) 浅在性皮膚真菌症のなかで難治性である。

比較試験の方法は無作為化二重盲検試験を原則とし、試験を実施する施設及び治験責任医師・治験分担医師の条件は以下の通りである。

- (ア) ショック等の緊急時に対応可能な施設、スタッフを有する施設。
- (イ) 治験責任医師は日本皮膚科学会認定専門医かつ日本医真菌学会認定専門医が望ましく、治験分担医師もそれに準じる。

施設間に症例数の偏りが出ないように配慮し、施設間差をできる限り少なくするために、客観的な診断基準、臨床効果判定基準、副作用判定基準などを設定する。

主軸の対象疾患における比較試験で、有効性について対照薬と同等またはそれ以上であることが証明され、安全性の面でも問題がないことが確認された場合、その他の病型の白癬について一般臨床試験成績から有効性、安全性を類推することが許容される。

##### イ 主軸となる感染症以外の浅在性皮膚真菌症の一般臨床試験

基本的には比較臨床試験を実施することが望ましい。但し、以下の理由で無作為化比較臨床試験を行うことが症例数確保の面から難しい場合、一般臨床試験で有効性と安全性を検討する。

- (ア) 生毛部白癬（股部・体部白癬）は以下のような理由で主軸となる足白癬で有効性が確認されたならば必ずしも比較試験を行なう必要はない。

白癬は病変が生ずる部位により治療効果・治癒過程が異なることが知られている。それは角層の厚さが部位によって異なるため、外用薬の浸透が異なるからである。したがって比較試験を行なう場合は試験薬と比較薬が同じような部位に使用されることが望まれる。しかしなが



ら生毛部白癬は足白癬よりは広範囲な部位に生じ、部位による治療の差が生じる可能性が高い。また生毛部白癬の頻度は少なく、統計学的に解析可能な必要症例数を確保することが困難である。さらに生毛部白癬は一般に足白癬より容易に治癒するため、足白癬の治療結果からその有効性を容易に類推できる。そのため、足白癬で治療効果の担保がとれている場合は、必ずしも生毛部白癬を対象疾患とする比較試験を行なう必要はない。

(イ) 皮膚カンジダ症は以下のような理由で統計学的に解析可能な必要症例数を確保することが難しいため、無作為化比較試験の実施は困難である。

皮膚カンジダ症は重篤な基礎疾患を有する患者や併用薬の多い患者に生ずることが多く、健常者が罹患することは少ない。ごく稀に、健常者でも生ずることがあるが、多くは患部にステロイドを誤用していた患者であり、このような患者はステロイドの誤用をやめることで自然に軽快する。したがって重篤な疾患を有する患者や併用薬の多い患者を除外した皮膚カンジダ症患者のみを集積することは試験実施上不可能である。そのため、従来実施されている本疾患の臨床試験ではステロイド剤の内服・注射を受けている患者や基礎疾患を有する患者は試験の対象患者から除外されていない。しかしこのような患者背景を有する症例を対象とする比較試験は、両群間で患者背景の差による影響が大きくなる可能性があり、統計学的な解析可能な必要症例数を確保することが困難である。このような場合は試験管内抗真菌活性などの非臨床試験や第I相臨床試験、第II相臨床試験結果及び従来の抗真菌薬の臨床試験結果などに基づき、比較試験の内容や実施の是非を検討すべきである。

(ウ) 癬風は症例数が少ないが、比較試験を行なうように努力すべきである。ただし、統計学的に解析可能な必要症例数を確保することが困難な場合は試験管内抗真菌活性などの非臨床試験や第I相臨床試験、第II相臨床試験結果及び従来の抗真菌薬の臨床試験結果などを参考にし、比較試験の内容や実施の是非を検討すべきである。

### 第3 臨床試験の方法

臨床試験はGCPを遵守し、試験実施計画書に従って実施する必要がある。

#### 1 評価の統一性

第II相臨床試験以降の多施設共同臨床試験では以下の基準を予め取り決め、可能な限り評価の統一性をはかる。これらの基準については試験実施計画書に明記する。

- (1) 浅在性皮膚真菌症とする診断基準
- (2) 重症度の判定基準
- (3) 臨床効果の判定基準
- (4) 原因菌の決定方法、効果判定基準
- (5) 有害事象、副作用、臨床検査値異常の取扱い基準

#### 2 選択基準

試験を行う被験者集団を明確にするため、対象疾患、重症度、罹患部位、合併症、年齢、性別、妊娠状態、入院・外来別、併用薬などの選択基準を試験実施計画書に明確に記載し、合致していることを確認の上、試験を実施する。

#### 3 除外基準

除外基準並びにその取り扱いについては、様々な状況を想定して試験実施計画書に明確に記載して対応する。なお、安全性の検討症例についても予め基準を設けておくことが重要である。また試験実施中に除外症例であることが判明した場合はただちに投与を中止し、他の適切な抗真菌薬に切り替えなければならない。なお、除外基準としては以下の項目があげられるが、その開発を目的とする抗真菌薬の特徴に応じて取り決める。また、除外基準は各試験ごとに試験実施計画書に記載すべきである。

- (1) 開発を目的とする外用抗真菌薬と同系統の外用抗真菌薬（及び比較試験の場合は対照薬）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
- (2) 開発を目的とする外用抗真菌薬（比較試験の場合は対照薬も）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併用されている患者
- (3) 開発を目的とする抗真菌薬（比較試験の場合は対照薬も）に非感受性の菌種による真菌症であることが明らかで、効果が期待しがたい患者
- (4) 予後不良と想定される患者及び重篤または進行性の基礎疾患、あるいは合併疾患を有し、試験の安全な遂行または効果の妥当な判定が困難な患者
- (5) 他の抗真菌薬の併用を必要とする患者
- (6) 他の抗真菌薬治療により症状が改善しつつある患者または経過不明の患者
- (7) 妊婦または妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性
- (8) 開発を目的とする抗真菌薬の試験に以前組み入れられたことのある患者
- (9) 過去半年以内に他の試験に組み入れられた患者

#### 4 開発を目的とする抗真菌薬の投与

次の項目を試験実施計画書に明記しなければならない。

- (1) 投与剤型
- (2) 投与量と投与計画
- (3) 投与期間
- (4) 投与中止規定

なお、投与期間については最短及び最長投与期間は指定されていなければならない。

#### 5 最終有効性評価

抗真菌薬の効果は本来ヒトに寄生する真菌に対する効果であるので、確実な起因真菌の決定とその消長及びそ

れに伴う臨床症状の変化が重要である。また開発を目的とする外用抗真菌薬の特性が示される臨床試験の計画及びその判定法、並びにその成績の妥当性の証明も重要である。

## 6 安全性評価

一般に、開発を目的とする薬物の臨床上の価値は、その薬物の効用と危険性を勘案して判断される。

各臨床試験における安全性情報の評価のために、臨床所見上または臨床検査値上の評価方法及び手法を各治験実施計画書に明記する必要がある。また治験担当医師は、治験中の全ての有害事象を症例報告書に記録しなければならない。稀にしか起こらない副作用が発現することも想定し、治験責任医師は予期せぬ副作用の発現に十分警戒すべきである。

(1) 臨床検査成績による副作用の観察：標準的な血液学的検査、生化学的検査（肝機能、腎機能など）、一般尿検査（蛋白、糖など）などの検査を実施しなければならない。非臨床試験の結果や、既知の毒性プロフィールを有する類似抗真菌薬との化学的類似性に基づいて、他の臨床検査を含めることもある。

ただし、経皮吸収がほとんどなく薬理学的、及び毒性上安全であるという担保がとれている場合は、必ずしもすべての臨床試験で臨床検査を行なう必要はない。

(2) 有害事象、副作用の重症度：軽度、中等度、重度の3段階で判定する。なお、その判定基準は治験実施計画書に明記する。

(3) 治験薬との因果関係：発現した有害事象の因果関係を判定する際には、投与と発症との時間的關係、副作用の経過、消失までの時間、患者の状態、既往歴、併用薬などを考慮する必要がある。因果関係は例えば次のように分類する。

(ア) 関係がある、(イ) 多分関係がある、(ウ) 関係があるかもしれない、(エ) 多分関係がない、(オ) 関係がない。

## 第4 各種浅在性皮膚真菌症の適応

主軸となる対象疾患における比較試験で有効性について対照薬と同等以上であり、かつ安全性について問題のないことが証明されるか、または特に存在意義が認められた抗真菌薬については、原因菌として頻度の高い真菌に対する試験管内抗真菌活性、定められた例数以上の症例を含む一般臨床試験成績から適応疾患を選択する。

主軸となる比較試験が行われない場合や、上記の条件を満たさない外用抗真菌薬については、特別な場合を除き、適応を意図する疾患ごとに比較試験が必要である。

従来これらの抗菌薬の承認については、開発申請者が行なった治験の範囲内で有用性が認められたもののみを適応疾患として認められてきた。しかし、このような承認方法は、時として理論的に効果が期待できるはずの疾

患において症例数の不足から承認を得られず、同種・同効の抗真菌薬間の適応疾患に不均衡が生じ、医療の現場に混乱を与えかねない。

このようなことから、同系統の抗真菌薬については適応疾患の整合性を図るために、以下に示す疾患の最低検討症例数を定めた（表）。この症例数を満たさない治験成績での申請に関しては、申請薬剤の有用性を別途証明する必要がある。

ただし基礎的検討からは同種・同効の抗真菌薬と考えられても、試験管内抗真菌活性や薬物動態などから適応と考え難い疾患についてはこの限りではない。

表 適応疾患の決定に必要な疾患と最低症例数

疾 患	最低必要治験例数
爪囲爪炎を除く皮膚カンジダ症	50例
カンジダ性爪囲・爪炎	10例
癬 風	50例
生毛部（股部・体部）白癬	50例

## 第5 臨床試験成績の評価

臨床試験の成績を評価するにあたっては、開発を目的とする外用抗真菌薬の医薬品としての特性を明確にし、開発の意図に従って臨床試験がなされているか、その試験がGCPを遵守し、定められた治験実施計画書に従って試験がすすめられているかが重要なポイントになる。

臨床試験の成績は以下の点を含めて評価する。

### 1 臨床試験の実施

GCPを遵守し、本ガイドラインをはじめとする各種関連ガイドラインを十分かつ適切に考慮し臨床試験がなされていること。

### 2 有効性の評価

対照薬との比較試験成績が極めて重要であり、対照薬と同等またはそれ以上であることの検証が有効性の客観的根拠となる。同等以上の有効性が検証されない場合には、開発を目的とする外用抗真菌薬の特性からみた実地臨床上の必要性の有無が評価を左右することになる。臨床例が比較的少数の疾患に関しては、原因真菌に対する試験管内抗真菌活性、少数の臨床使用例で評価をすることとする。

### 3 真菌学的効果の評価

外用抗真菌薬の作用対象は原因真菌にあることは言うまでもなく、真菌学的効果は菌陰性化が最終目標である。

### 4 安全性の評価

安全性については一般臨床試験、比較試験における副作用、有害事象（臨床検査値異常を含む）が考慮される。安全性については、単に発現率だけではなく、副作用の種類や程度、臨床検査値異常の種類や程度及びそれらの

転帰も評価の要件となる。副作用発現に関する患者の背景病態、併用薬との関係、発現までの日数、アレルギーとの関係、動物実験による裏付けなどの解析が必要である。

#### 第6 脱落・除外例の取り扱い

治験実施計画書の選択基準や除外基準は厳密に遵守する必要がある。治験実施計画書に従って実施されていない症例は、そのことが判明した時点で他の適切な抗真菌薬に切り替えなければならない。また、質の高い試験を実施するため、試験の途中経過を十分に監視し、治験実施計画書が遵守されるよう配慮するとともに、違反症例については除外・脱落例として集計から除外してPPS解析を行う。また、治療を試みた全症例を対象としたFAS解析を実施し、両解析から試験結果の妥当性を裏付ける (robustness) ことも必要である。

#### 第7 臨床試験成績の統計学的処理

臨床試験成績の統計学的処理については、「臨床試験のための統計的原則」及び「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」に沿って行い、質の高い、信頼性のある薬効評価のための資料を作成する必要がある。

以上

抗真菌薬臨床評価のガイドライン作成に関する標準化委員会小委員会

委員会委員長 直江史郎 (東邦大学医学部名誉教授)

小委員会委員長 渡辺晋一 (帝京大学医学部皮膚科教授)

委員 原田敬之 (東京女子医科大学第二病院皮膚科教授)

委員 比留間政太郎 (順天堂大学医学部皮膚科講師)

#### 引用文献

- 1) 日本医真菌学会疫学調査委員会: 1997年次皮膚真菌症疫学調査成績. 真菌誌 **42**: 11-18, 2001.
- 2) 日本医真菌学会疫学調査委員会: 1991年次皮膚真菌症疫学調査成績. 真菌誌 **34**: 493-502, 1993.
- 3) 渡辺晋一: 外用抗真菌剤の現状と展望. 真菌誌 **40**: 151-155, 1999.
- 4) 砂川慶介ほか: 抗真菌薬臨床試験評価のガイドライン. 日本化学療法学会雑誌 **46**: 410-441, 1998.
- 5) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知 (医薬審第743号H10.8.25)
- 6) 日本医真菌学会標準化委員会報告 (1996-1998): 提言, 糸状菌の抗真菌薬感受性試験法. 真菌誌 **40**: 243-246, 1999.
- 7) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: Document M-27-A. National Committee for Clinical Laboratory Standards, vol 17, No9: Wayne, Pa., 1997.
- 8) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of conidium-forming filamentous fungi: Proposed standard. Document M-38-P. National Committee for Clinical Laboratory Standards, vol 18, No13: Wayne, Pa., 1998.
- 9) 日本医真菌学会標準化委員会報告: 提言, 外用抗真菌剤の臨床評価. 真菌誌 **43**: 111-120, 2002.
- 10) 香川三郎: 抗真菌剤の臨床的検討—皮膚科領域—. 日獨医報 **30**: 423-435, 1985.

## Guidelines for Clinical Evaluation of Topical Antifungal Agents

Shinichi Watanabe, Takashi Harada, Masataro Hiruma, Shiro Naoe  
Committee on Guidelines for Clinical Evaluation of Topical Antifungal Agents,  
Japanese Society for Medical Mycology

The Japanese Society for Medical Mycology (JSMM) decided in 2002 to establish guidelines for the clinical evaluation of antifungal agents. The JSMM committee presents here guidelines for the clinical evaluation of topical antifungal agents in the dermatology field. "Guidelines for the Clinical Evaluation of Antibiotic Agents" established by the Japanese Society of Chemotherapy were referred to, and the diseases subjected to clinical evaluation include tinea (tinea pedis and tinea glabrosa), cutaneous candidiasis, and pityriasis versicolor.

Among superficial mycoses, tinea pedis is viewed as the pivotal disease because it is intractable and is the most common. Therefore, the clinical efficacy of antifungal agents for external use in this condition should be established, and tinea pedis is subjected to phase III clinical studies. If efficacy of the antifungal agents is confirmed in the treatment of tinea pedis, a comparative study need not necessarily be performed for tinea glabrosa. If the number of patients is adequate for statistical analysis, a comparative study should be considered for both cutaneous candidiasis and pityriasis versicolor. However, if the number of patients is low, the efficacy of the agents should be evaluated based on their antifungal activity on pathogens and the results of open trials, and a comparative study is not necessarily performed for such diseases. The safety should be strictly evaluated.