第 32 回日本化学療法学会総会

会 期：昭和 59 年 6 月 4 日～6 日
 会 場：北海道厚生年金会館，札幌市教育文化会館
 会 長：熊 本 悦 明（札幌医科大学教授）

特別講演

抗菌剤有用性評価の流れを辿って

桑 原 章 吾
 東邦大学微生物学

日本化学療法学会は昭和 27 年の創設以来，本年度 32 年を経過しているが，その間，学会が抗菌薬の開発，有用性評価の方法論について積み重ねた業績は極めて大きく，結果としてわが国の開発水準は欧米先進国に伍して勝るとも劣らぬ高さを維持している。この講演では，抗菌薬の有用性評価の内容の進歩の跡を回顧し，現況を解説すると共に，極めて具体的な問題点を提起したい。

約 20 年前の評価資料と基本方針実施後のその比較過去の有用性評価の実態を回顧するのに好適な材料は厚生省への製造（輸入）承認申請資料である。昭和 37～38 年に申請，承認されたアンピシリン（ABPC），昭和 40 年に申請，承認されたセファロチン（CET），および昭和 46 年に製造承認されたセファゾリン（CEZ）の申請資料を比較すると，三者の間はかなり差があり，特に ABPC では安全性に関連する資料，臨床治験例共に極めて乏しいが目立っている。

CET では前臨床資料はやや増加しているものの，臨床で比較評価は行なわれていない。昭和 42 年 9 月に「医薬品の製造承認等に関する基本方針」が実施された後の新開発品である CEZ に至って，ようやく現在の水準に近づいている。

評価内容の主要部分（前臨床）

（1）抗菌作用：試験管内抗菌力の測定方法については，学会の先輩各位の先見の努力によりその標準化が行なわれ，5 年前には嫌気性菌について標準法が設定された。抗菌力に関連する諸因子，不活化要素についても研究内容は精細化しつつある。

実験感染に対する効果については，マウス一次敗血症が中心となるが，マウス系統，使用菌株などの検討が行なわれ，成績の意味付けの中味が濃くなっている。その他の特殊な感染方式についても評価に関する意義の追究が行なわれている。

（2）安全性：毒性（急性，亜急性，慢性），特殊毒性の試験内容は次第に精細化しつつあるが，動物とヒトで

薬物の代謝過程に差があれば，それを考慮して試験結果を評価しなければならない。

現在の抗菌薬は，かなり安全性の高い抗生物質群と，やや毒性の高いキノロン（ピリドン）カルボン酸系列に分極している傾向があり，後者では最大無作用量，一般薬理作用を勘案して慎重に常用量を設定する必要がある。また，前者についても，例えば， β -ラクタム群では，多彩な構造変換により不測の薬理作用が現われる（例えば第 3 世代セフェムの一部によるジスルフィラム様作用，大量投与時のビタミン K 欠乏症状など）ことがあり，特に一般薬理作用の幅広い検討が望まれ，場合によって新しい項目の試験が必要となるであろう。

（3）代謝：測定法の進歩と標識化合物の活用により，抗菌薬の体内での動きはかなり詳細に追究できるようになった。しかし，場合によって（特に経口薬では）実験動物とヒトで代謝過程あるいは代謝産物に差がある例があり，安全性あるいは一般薬理について再検討を行なう必要も生ずるのである。

臨床評価について

抗菌薬は，他の薬効群に比べて前臨床試験と臨床効果の関連性が高いと考えられるが，それにしても有用性の最終判断は当然臨床成績に頼らなければならない。桑原らは前に厚生行政科学研究事業の対象として，抗菌薬の適応の標準化に関し，各専門領域の考え方を総合して，7～8 系列の臨床比較試験を軸として，その関連疾患を open trial で検討する方式を提案し，適応決定に計画性を与えるよう工夫した。この方式によって，貴重なヒト試験をなるべく能率的に運用することが期待される。

現在行なわれている臨床試験の進め方について考慮すべき点は次の通りである。

（1）比較試験実施の時期について：いずれの薬効群についても，新物質をヒトに適用する場合（前臨床試験を一応完了し，類薬に比べ何かの特徴を見出すことを前提として），第一相の臨床薬理学的観察，第二相の適正な常用量の決定，効果の確認，副作用の観察（安全性資料との比較検討）の時期を経過して，第三相の拡大評価，比較試験の段階に入る。

抗菌薬も例外ではない。しかし，抗菌薬の場合は，慣習的に，拡大された open trial を実施し経験例数も時には 2,000 例に達する最終段階で比較試験に入ってい

る。多くの新抗菌薬では、有用性の面で少なくとも対照薬と同等の成績が得られているので問題は無いが、2～3の薬物については比較試験の結果、対照薬に劣る成績が出たため、市販は断念され、1,000例を超えるヒト試験はいわば「無駄」になったことになる。

抗菌薬は有効性そのものに問題がある場合は、事实上第三相へは進み得ないので、その点で患者に迷惑をかけることはないが、第二相の前期、後期各段階で資料を連続的に精細に分析すれば、数百例以内で常用量の決定、副作用についてのある程度の子測は可能であり、第三相のはじめの時期にいずれかの比較試験に着手することができるはずである。各専門領域への実証的拡大臨床は、比較試験で当該薬物の有用性、利点がある程度まで確認できた後に行なうべきものではなからうか。

(2) 感受性ディスクの検討：新薬の検討を化学療法専門家が進行する場合、原因菌のMICが測定されるので問題は無いが、当該抗菌薬が市販されて一般医家に使用されるようになると、その選択の指標はもっぱら感受性ディスクの利用に頼ることになる。

ところが、これまでの開発研究では、臨床検討段階で一切ディスクに触れず、ほぼ検討を完了してからディスク濃度決定のための試験を開始しているのが実態である。したがって、市販後の一定期間はディスクなしの状態が出現する。これは企業としては手落ちであり、また学会としても、化学療法の本旨からみて、このような状況を看過すべきではない。

感受性ディスクの作製に必要な作業は、①1濃度法、3濃度法それぞれの方式についてディスク濃度を決定すること、②当該薬物のディスク内での安定性を調べることを主体とする。β-ラクタムの一部を含む2～3の抗菌薬群は、ディスク中での力価の低下が比較的著しいことが知られているし、また物質によってはディスクから培地中への拡散速度が小さいものがある。

したがって、少なくとも臨床第二相前期で試験を継続するに足る成果が得られた段階で、数段階濃度のディスクを試製し、一方に安定性、他方臨床例についてMIC、有効性とディスク濃度の関係を分析し、製造承認を申請すると同時に、ディスクの製造承認をも申請できるように計画すべきである。この方式によれば、従来感受性ディスクの誕生の過程に全く無縁であった当該薬品の研究グループも、ディスク濃度決定を機縁づける資料の内容を理解できることになるわけである。

化学学会30余年の成果により、抗菌薬開発に関するわが国の能力は基礎、臨床ともに高い地位を確保しており、われわれ学会員はさらに創意工夫をつくして、抗菌薬評価の向上を期したいと思う。

招 請 講 演

Monoclonal 抗体の癌化学療法への応用

橋 本 嘉 幸

東北大学薬学部

有効な化学療法剤の選択または使用法を考えるとときの基本となるのは化学療法係数の高さである。通常の使用法により高い化学療法係数をもつ新薬剤を得ることが理想であるが、その確率は必ずしも大きくない。そこで既存の化学療法剤の効果増強を図るために、エマルジョン、マイクロカプセル、スポンジなどの利用が行なわれている。しかしこれらの方法は癌細胞そのものへの選択性に欠ける。したがって癌細胞と正常細胞との形質の相異を利用して、薬剤を選択的に癌細胞に到達させることができれば、薬剤効果をより高められるものと考えられる。

モノクローナル抗体は単一の抗原決定基を認識するため、その抗原選択性に優れ、癌抗原に特異性をもつモノクローナル抗体の利用による癌治療が期待されている。これまでモノクローナル抗体単独で癌治療を行なった例としてはリンパ球の分化抗原に対するモノクローナル抗体を利用した白血病の治療などがあるが、必ずしも有効な成績は得られていない。特に癌腫の場合には抗体-補体またはADCCによる細胞障害に対する癌細胞の感受性は一般的に低く、抗体単独の使用は必ずしも適切ではない。

そこで癌細胞に反応する抗体をキャリアとして抗癌剤または毒素を癌局所に到達させ抗癌効果の増強を図る方法が工夫されている。このような方法としては主に抗癌剤または毒素を化学的に抗体と結合させて作製した抗癌剤-抗体または一毒素複合体の使用が検討されているが、われわれは抗癌剤を含有させた人工脂質膜小胞(リポソーム)の表面にモノクローナル抗体を結合させたもの(Chemoimmuno-liposome: CIL)を作製し、その抗癌効果を検討した。

抗癌剤としては細胞膜親和性が高く、直接細胞障害効果をもつアクチノマイシンD(AD)を選び、リポソーム膜内に含有させた。抗体結合リポソームはSH-基と反応性の高いマレイミド基をリポソーム膜に担込み、別途作製したSH-基保有のIgM抗体モノマーと反応させることにより作製した。抗体としてはC3H/Heマウス由来の乳癌細胞の表在性癌特異抗原(MM抗原)に対するモノクローナルIgM抗体を使用した。

作製されたCILは*in vitro*でMM抗原陽性のMM46細胞に選択的に結合し細胞障害効果を示し、ま

た1 μ gのADを含むCIL 50 μ lの1回腹腔内投与によって5 $\times$ 10⁶個のMM46細胞を腹腔内移植した同系マウスを完全治癒に導いた。さらに同量のCILの1回静脈内投与により、皮下MM46腫瘍の縮小効果もみられた。しかし後者においてはCILの効果を発揮させるためには、予め通常が多層膜リソソームの授与によってRESをblockしておくことが必要である。

上記の実験により、CILの有効性が確認されたが、CILの臨床的応用を図る場合には、ヒト癌細胞に対するモノクローナル抗体の選別が必要である。われわれはヒ

ト膀胱癌に対するモノクローナル抗体を作製しその特異性を検討し、膀胱癌に選択性をもつ抗体を選びCILを作製した。抗ヒト膀胱癌モノクローナル抗体の一つHBA4を結合させたCILは*in vitro*で膀胱癌細胞障害性を示したが、実際に臨床応用を図るためには種々の問題点が残されている。これらの問題点についても考察する。

本研究の一部は文部省がん特別研究及び厚生省がん研究の助成により行なった。