

第 42 回日本化学療法学会東日本支部総会

会期: 1995 年 10 月 27 日, 28 日

会場: 長野県松本文化会館

会長: 小川秋實 (信州大学学長)

シンポジウムI: 抗菌薬開発上の問題点

司会のことば

熊澤浄一¹⁾・相川直樹²⁾九州大学泌尿器科¹⁾, 慶應義塾大学救急部²⁾

わが国における抗菌薬の開発は、過去四半世紀に飛躍的進歩をとげ、特に、 β ラクタム系薬、ニューキノロン系薬、マクロライド系薬などの開発において、わが国は世界をリードする抗菌薬開発力を有するようになった。この反面、わが国における現行の新薬臨床評価ガイドラインと国際的医薬品規制ハーモナイゼーションとの整合性、臨床治験現場における GCP の実施状況、新薬市販後の重大な副作用の出現、さらには、多数の同種の類似薬の競合開発、製薬会社が負う新薬開発のコスト・ベネフィットとリスクの問題など、抗菌薬開発における様々な問題が指摘されてきているのも事実である。

日本化学療法学会ならびに日本感染症学会はわが国における抗菌薬開発に深く関わってきており、われわれ学会員の多くは、それぞれの専門分野で抗菌薬開発に様々な形で関係している。今回の合同学会におけるシンポジウムでは、抗菌薬の開発にからむ様々な問題点を、多面的視点から検討し、その原因と対策とについて、前日のサテライトシンポジウム「抗菌剤使用における cost benefit」での議論とも絡み合わせて討論した。

まず、従来の臨床試験の指針となっていた「抗菌薬適応のガイドライン」とその改正案から、新たに「新薬臨床評価ガイドライン案」を纏められている委員会での中心的役割をとってきた砂川先生に、ガイドライン改正の背景と改正点の要点ならびに欧米のガイドラインとの差異について解説していただき、その問題点についてお話しいただいた。ついで、抗菌薬開発の基礎的検討における問題点について、耐性機構からみた感受性検査法の検討や、新薬の耐性誘導問題を含めて、井上先生にご講演いただいた。

さらに、臨床試験に関する問題点については、前臨床成績の臨床的意義、pharmacokinetic data と臨床治験成績、宿主の多様性と臨床効果など、臨床試験結果の考えかたなどについて、嶋田先生にご講演いただいた。また、製薬会社開発部門の立場から、永年抗菌薬開発に携わってこられた才川先生に、抗菌薬開発におけるリスクの問

題について、臨床試験における有効性と薬価の観点を中心にご講演いただいた。

最後に、特に最近問題となっている開発段階と市販後の副作用の問題を含め、抗菌薬開発における安全性の問題について、第 4 相試験における安全性検討の意義なども含め、稲松先生に特別発言をいただいた。

討論を含め今回の発表は、今後の我が国の抗菌薬開発のために益するところかなりあったのではないかと自負している。この様なテーマは本学会での討議が責務とも言い得る。引き継ぎ行われんことを最後に強く希望しておきたい。

1) 新薬臨床評価ガイドライン

砂川慶介

国立東京第二病院小児科

1982 年、抗菌薬の臨床開発のためのガイドラインである「抗菌薬の適応の標準化に関する研究」が発表され、その後このガイドラインを基に作成された「抗菌薬の適応のガイドライン」(案)が 1987 年に各界に示されたが、当時欧米で検討中であった「抗菌薬のガイドライン」と国際的なハーモナイズを求める声があり、正式発表がなされぬままこのガイドラインは(案)の段階のままに現在に至っている。

その後 1992 年に「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」、「新医薬品の臨床試験に関する一般指針」が、海外でも 1992 年 11 月にアメリカで、1993 年 5 月にヨーロッパで「抗菌薬臨床評価のガイドライン」が公表され、我が国の「抗菌薬の臨床評価のガイドライン」の正式な発表が期待されるようになってきた。

1994 年、厚生省で適正使用を念頭に置いた「抗菌薬の臨床評価のガイドライン」の作製のための研究班が組織され、日本化学療法学会の援助の下、新たに「抗菌薬のガイドライン」が検討されつつある。

このシンポジウムでは現行の我が国のガイドラインと、新しく発表された欧米のガイドラインとの差異、現在の我が国の臨床試験実施上の問題点ならびに、現在検討中の新しいガイドラインにはこれらの点をどのように反映させようとしているのかについて解説した。

1. 欧米のガイドラインとの相違

欧米のガイドラインはその 95% 以上が同じ内容で

あり、ハーモナイズという面での問題は無いが、我が国の現行ガイドラインは欧米のガイドラインと大きく異なっている。

我が国のガイドラインは β -ラクタム剤を念頭になっており、その記載は非常に簡単で、一般ガイドライン、統計のガイドラインと重複する部分が省略されているのに比べ、欧米のガイドラインでは抗微生物薬全般となっている。また欧米のガイドラインは原因菌が検出された症例を対象に、多くの疾患での比較試験を要求しているのに対して、我が国では主軸となる疾患（呼吸器感染症、尿路感染症）での比較試験だけが必須とされていることである。

第2相について日本では、有効性、安全性の瀬踏みの段階の前期、用量の設定のための後期の臨床試験に分けているが、欧米では第2・3相にあまり明確な区別がなく、重症例、基礎疾患や併用薬に関してしぼりがあるものの複数の疾患で患者を用いた比較試験を要求している。

第3相が最も大きく異なる部分で、日本では主軸となる疾患の比較試験と薬剤によって実施するその他の疾患の比較試験並びに一般臨床試験を要求しているが、欧米では有効性・安全性情報を追加する目的で、基礎疾患や併発症を有する患者を含めての試験と対象が広がっている。ここでも多くの疾患での比較試験が要求されている。

この他、欧米のガイドラインに示され、我が国のガイドラインに記載の無されていない事項として第4相試験、妊娠可能な女性、小児、高齢者、選択基準、除外基準、比較試験のためのその他要因、試験薬の投与、細菌学的効果、最終評価、安全性の評価などがある。

2. 現行ガイドライン施行上の問題点

臨床試験担当医師、抗菌薬開発メーカーから意見を求めまとめた。

①現行ガイドラインは β -ラクタム剤が中心で、記載が非常に簡単で、注射剤と経口剤の区別がなされていない。②同系統の薬剤の適応を統一する配慮がなされておらず発売後に臨床の現場で混乱が生じる。③臨床試験の実施上では基準が無いために施設間に差が見られる試験がある。④適応取得のための条件が細かく厳しすぎる。⑤抗菌薬の場合に臨床有効用量と高用量で臨床効果を比較した場合に、必ずしも高用量が良い成績となるとは限らず、抗菌力と体内動態から臨床用量の推定が可能であり、少ない用量の投与が倫理上出来ない抗菌薬で用量設定試験実施の必要性。⑥第3相の主軸の比較試験のうち呼吸器では肺炎と慢気の2つに分ける正当性。一方の試験だけで同等性が検証された場合の扱いはどうするか。などであった。

過去5年間に公表された比較試験の成績について、有効率の比較、並びに最近重要視されている同等性の検証

に関して検討したところ肺炎では有効率の数の面では新しい治験薬が必ずしも良いという成績ではなかった。

慢気や尿路では、治験薬の方が数字の面では優れているという試験が多いという成績であった。同等性の検証では検討症例数の少ない2試験を除いて治験薬の方が有効率が高いと同等性が検証されていた。同様に副作用、臨床検査値異常についての検討を行ったところ、治験薬が安全性の面で改良がなされてくることの証明が非常に困難であることが判明した。

3. 新ガイドラインの紹介

新しいガイドラインは95年3月に最初の案を作成し、各方面からの意見・要望に従って改訂を重ね、改訂15版に至っている。

新ガイドライン(案)は、欧米のガイドラインとの整合性を考慮して、対象を特定の耐性菌用薬剤や特殊のスペクトラムの薬剤を除いた全ての抗菌薬とし、現行のガイドラインには記載されていない部分については現状を踏まえ、出来るだけ欧米のガイドラインの記載に沿うように追加した。記載は誤解を招かぬように出来るだけ具体的に示し、注射剤と経口剤を区別し、同系統の薬剤では出来るだけ統一した適応がとれるように必要最低疾患数を明示した。また、施設間差を少なくするために選択除外、中止基準を記載し、その他の判定基準は実施計画書に記載するように求めた。また適応取得のための疾患の分類の整理や分離頻度の少ない菌種についての扱いを新たに設けた。

第2相では欧米と同様に対象患者の条件について新たに追加し、用量設定については用量検討試験として推定用量の確認の試験という扱いとした。

第3相の比較試験については呼吸器感染の試験の実施方法についての記載を追加した。

記載の無かった小児、高齢者についても具体的に試験の実施方法を追加した。

また別添として術後感染発症阻止についても追加した。

今後各方面からのご意見に従い、更に検討して改訂していく予定である。

2) 基礎的検討

井上松久

北里大医微生物

抗菌薬の開発に際しての基礎的検討の問題点として、(1)従来の抗菌薬と化学構造や細菌学的な動向の点で、明らかに違った独創的な物質であるか否か、(2)目的の抗菌薬が既に上市されている系統の抗菌薬に分類される場合、従来の抗菌薬と区別できる特徴を見つけられるか否か、(3)臨床評価を推定するための基礎評価をどの様

に行うべきか、等の問題点が挙げられる。

これまでの基礎側からの抗菌薬評価は、臨床分離菌に対する感受性成績、既知の耐性機構の判明した耐性菌を用いた抗菌薬の検討、増殖菌に対する殺菌力の強弱、*in vitro* 耐性獲得の動向、細胞内への抗菌薬の透過性、PAE の検討、或いは併用効果、感染動物治療実験などである。新たに開発しようとする抗菌薬がそれ以前の抗菌薬と全く違った系統の抗菌薬であれば、その特徴も十分把握できる。しかし、現実にはこれまでに開発されてきた多くの抗菌薬は、個々の企業に取っては初めてのモノであっても、抗菌薬全体から見ると既に同一のモノが上市されている場合が多いため特徴付けが難しい段階にきている。更に、新薬が開発評価されて上市されるまでに相当の時間を費やすとなると、基礎・臨床いずれの評価も開発前と上市された時点で相当の差異が生ずる問題もある。 β -ラクタム薬やキノロン薬と同類の抗菌薬を開発しようとする、先ず交差耐性が問題となり、少々の体内動態の改良だけでは本当に開発に値する抗菌薬と言えるか否かの問題もある。いづれにしても、基礎的検討内容では上市される時点を見越した評価が最重要課題と考える。臨床評価の段階で分離されつつある細菌の感受性動向や、そこで検出された耐性菌の耐性機構についての解析も検討すべき段階にきていると考える。例えば、一つの方法として、基礎評価を先行させ、次に臨床開発を行い、これと平行して再度基礎的検討を行うてはどうだろうか。

本来基礎評価の結果は、感染症を治療するための抗菌薬選択の参考資料となるべき情報を提供し得るはずである。基礎評価での動物感染実験系を生体のそれに近づけるための実験系をどの様に構築するかの問題もある。如何なる要因が基礎と臨床成績との差異に影響を及ぼすか等の検討も重要課題と考える。以上を念頭に、次のことを提起した。

(1) 耐性機構から見た薬剤感受性検査

β -ラクタム薬の主な耐性機構は β -ラクタマーゼによる加水分解である。酵素に不安定な β -ラクタム薬であれば、菌数を少なくし、施設間のデータの変動を少なくする意味がある。しかし、最近開発される β -ラクタム薬は酵素に安定化し、少ない菌数では耐性化した菌株の確認は容易でない。また、 β -ラクタム薬の β -ラクタマーゼに対する安定性の評価は、0.1 unit/mg protein 前後の酵素を用いて検討されている。ところが、最近の臨床分離菌の中には酵素量が多く、かつての β -ラクタム薬に対して予想を遥かに越した高い MIC を示す菌株、誘導され易い菌株などが変化に富んだ菌株が増えている。感染部位での菌数の問題を考慮すると、菌数を増やした抗菌力の評価の方がむしろ臨床効果との相関が得られ易いと考えられる。

更に、緑膿菌におけるカルバペネム系薬の OmpD 2

の透過、チミジン存在下でのトリメトプリムの菌体内取込み阻害、培地の成分によって抗菌薬の透過性や薬剤の取込みの影響等も判ってきているので、この点の検討も場合によっては必要である。

(2) 耐性菌出現の問題点

グラム陰性杆菌の染色体性遺伝子支配の class C 型 β -ラクタマーゼは誘導産生である。 β -ラクタム薬の中にはこれらの酵素の誘導能の強弱の問題がある。誘導能の高い薬は全体のポピュレーションを乱すことはないが、逆に誘導能が低い薬剤はそれが β -ラクタマーゼによって加水分解され難ければ一層のこと、誘導型産生から構成型変異菌を選択する。その結果、種々の β -ラクタム薬を加水分解する耐性菌や新たな β -ラクタム耐性菌、特にプラミド支配のセファロsporin 耐性菌を選択する可能性の検討も今後必要であろう。これは、かつての *S. pyogenes*, *S. aureus* での MLS 耐性菌の出現と同様の現象である。また、 β -ラクタム薬の中には酵素と親和性が高い薬剤と低い薬剤とがあるが、かかる薬剤の耐性菌選択との関係はどうであろうか。

S. aureus でのキノロン系薬耐性は、その種類・濃度に依って変異菌の選択頻度が異なる。*norA* や *grlIV* 変異株を選択する薬剤と選択し難い薬剤とがある。しかし、*grlIV* 変異菌が分離されると全てのキノロン薬によって *gyrA* 変異菌が選択され、この時点で全てのキノロン薬に対して高度耐性となる。かかる内容の検討は耐性菌を選択しないためにも必要な検討項目となろうし、臨床の場での抗菌薬の投与順序が耐性菌対策として重要であることを示すものと考えられる。

(3) 動物感染実験の問題点

感染動物実験系を検討してみた。過去の *S. aureus* Smith 株での 20 β -ラクタム薬 44 評価実験を調べた結果、得られた ED 50 と MIC との間では 0.90 の相関係数が得られた。*E. coli* でも同様であった。しかし、*K. pneumoniae* での MIC と ED 50 とのは相関係数は 0.20 弱であった。他の抗菌薬に対してもかかる検討を行い、現在行われている動物感染実験系について *in vitro* そのものであるか否かの再検討も必要である。

(4) 実験室株での抗菌薬評価の問題点

参考菌株を用いた抗菌薬の評価が広く行われている。参考菌株は遺伝学的に安定な実験株である場合が多いので、*in vitro* 耐性獲得実験でも耐性化し難い可能性が大である。そのため、参考菌株の結果は、抗菌薬の抗菌スペクトルを判断する情報となるが、しかし耐性獲得を予測する情報とはなり得ない。従って、かかる実験項目では、臨床分離菌の中から感受性菌、中等度耐性菌を選び検討する必要がある。

また、殺菌力の検討でも、再増殖菌の MIC が元株のそれに比べて変動したという報告は殆ど見られていない。此の場合は、再増殖菌に対する同一系統の古い抗菌

薬に対する MIC を調べることによって耐性化の動向が判るし、その上で再度増殖菌に対する同様の実験を行うことにより新しい抗菌薬の耐性化動向が明らかになると考える。いずれにしても、抗菌薬の開発がスピードダウンしている現状と細菌の抗菌薬に対する変化の早さに対応するためには、これまでとは見方を変えた抗菌薬の基礎的評価を行う必要がある。

3) 臨床試験実施上の問題点

嶋田甚五郎

聖マリアンナ医科大学微生物学教室・難病治療センター

周知の如く、1943年にペニシリン G が臨床に供されて以来、感染症への対応は host-parasite-drug relationship を考慮すべき時代を迎えた。当然のことながら、抗菌薬の開発においても非臨床試験では抗菌力のみならず、安全性も十分検討された後に臨床試験に供されている。

今日の抗菌薬臨床試験は、健常成人志願者を対象に、その薬物動態 pharmacokinetic と忍容性を知る目的で第 I 相試験が行われ、第 II 相試験において用量設定の検討がなされ、次いで、既存同種同効薬中で最も有効性の高い抗菌薬を対照薬として比較試験 (active-controlled trial) が施行され、対照薬との同等性 (equivalence) が評価されて治験を終る。

抗菌薬の臨床試験は他薬のそれと比べ、幾つかの点で異なる独自のものとなっている。つまり、1) 適応が疾患においても菌種においても極めて多いこと、2) 倫理的に盲検比較試験 (placebo-controlled trials) ができないこと、3) 起炎菌に対する *in vitro* 抗菌力が測定でき、かつ各臓器組織や滲出液中の抗菌薬濃度が測定できることから、治験に際して初期投与量のある程度設定できることなどである。

これら独自性を持つ抗菌薬の臨床試験はこれまで 160 剤に及ぶ検討が本邦においてなされてきたが、未だ治験法の標準化は確立されておらず、非臨床試験成績と臨床試験成績との乖離に悩まされているのが現実である。これを解消する方法を模索することが臨床試験実施上の問題点である。

したがって、問題となっている以下の各事項について再検証したい。

- 1) 前臨床試験成績の臨床的意義
in vitro 抗菌力と *in vivo* 抗菌力、蛋白結合や pH などの影響
- 2) pharmacokinetic data の臨床的意義
- 3) informed consent
- 4) 宿主の多様性と臨床効果
- 5) Dose finding test

- 6) 安全性の評価, drug-drug interaction
- 7) 第 IV 相 (承認後の臨床) への示唆
- 8) 類薬は必要か

4) 開発におけるリスク

才川 勇

富山化学工業㈱

ペニシリンが我国で臨床使用されてから 50 年を経過し、この間 170 種以上の抗菌薬が開発された。そのうち、 β -ラクタム薬およびニューキノロン薬については我国で創製された薬剤数も多く、米国での ICAAC あるいは化学療法学会の新薬シンポジウムにおいて発表され、世界的に評価された薬剤も多い。これらの抗菌薬は化学療法学の進歩と相俟って難治性を含む各種感染症の治療に用いられ、我国の医療の発展に多大な貢献をなし、その成果は平均寿命世界一という高齢化社会の到来であった。

それに伴い、医薬品開発の主流は循環器系あるいは中枢神経系など医療ニーズの多い領域へ徐々に移行していった。

抗生物質の生産額は、長い間我国における医薬品生産の第一位を占めていたが、'88 年以降遂に循環器官用薬に首位の座を譲り、その後年々減少するに至った。

すなわち、'84 年を 100 とした '94 年の全医療用医薬品生産額の指数は 143 であった。これに対し抗生物質は 52 でマイナス成長、循環器官用薬は 177 の高成長を示した。

抗生物質生産額低落の背景には、2 年ごとに行われる薬価改定による薬剤費抑制とニューキノロン剤の台頭などの影響も考えられる。また、循環器官用薬の高伸長の原因は、高齢化に伴う医療ニーズに合致した新しい作用機作を有する創薬研究に相次いで成功し、医薬品需要を拡大した為と考える。

ここで比較の為、 β -ラクタム剤と循環器官用薬としてカルシウム拮抗薬、 β ブロッカー薬および ACE 阻害薬について、製剤品 1 kg に対応する薬価 (これを kg 薬価と称し、'95 年現在値) を試算した。セフェム系経口剤の kg 薬価は最高 162 万円、セフェム系注射剤は 262 万円であり、一日用量の多い薬剤はこれより低値であった。またカルバペネム系注射薬 3 剤の kg 薬価は 538~549 万円の範囲で、セフェム系注射薬の約 2 倍であった。

これに対し、循環器系の 3 薬剤群では、年々作用効果を高めた結果、ヒト血中濃度が ng/ml レベルで有効な薬剤を開発するにいたり、90 年代に発売された薬剤の kg 薬価はほとんどが 1,000~3,000 万円の範囲にあった。特に一日用量が mg 単位となった 4 薬剤は 5,000 万~2

億円と極めて高い kg 薬価を示した。

抗菌薬による感染症の治療にあたっては、血中あるいは感染病巣において、抗菌薬が起炎菌の菌体内に移行することが必須であり、少なくとも MIC 以上の濃度を必要とする。実際臨床の場で抗菌薬によって良好な治療効果を期待するには、感染部位における起炎菌の菌量、耐性菌の存在、炎症組織の状態、基礎疾患の有無あるいは宿主の状態などから、さらにより高い薬剤濃度を必要とし、一日投薬量が多くなる。

しかし、カルバペネム系薬剤はその抗菌力から極めて優れた臨床治療効果が期待されたが、薬効比較試験の結果その一日通常量はセフェム系注射剤の半量にとどまり、その薬価は類似薬効比較方式によりセフェム系注射剤の約 2 倍と算定された。これに関して、安田（化学療法の領域 vol. 11 1334~1340 ['95 年] ）は「カルバペネム剤の場合には、醗酵により効率よく中間産物を得ることに成功しておらず、全合成過程を化学的に行わねばならないため、コストが非常に高くなる反面、薬理的に類似のセフェム剤と比較してそれほど高い薬価を獲得し得ない」との意見を述べている。

最近、化学療法学会の新薬シンポジウムにおいて報告検討された抗菌薬が、市場性等の理由で撤退することが報道された。すなわち、第 37 回総会（ '89 年 ）で発表された BMY-28100 は厚生省へ申請後に、第 40 回西日本支部総会（ '93 年 ）で発表された KT-3777 はフェーズⅢの段階で日本での上市を断念した。この両薬剤はアメリカにおいて '93 年から発売されており、医療制度の違いがあるにせよ、日本において安全性以外の理由で撤退したことは抗菌薬開発上の問題点と考える。

恐らく、薬効比較試験等から予測される薬価（ kg 薬価 ）では、コスト的に厳しいとの判断から撤退を断念したものと思料する。

創薬研究における抗菌薬のデザインは次第に複雑な構造となり、優れた抗菌力が期待されながら、推定される kg 薬価から到底採算がとれないとの理由で開発を断念するケースも多い。

これを総括すれば、構造類似の化合物群に研究を集中させる抗菌薬の開発方式は、市場で同種同効品と見做され、薬価面でもメリットが少ない、まさにこれが開発におけるリスクである。現在、臨床の場では、今までの治療で効果のない感染症に対し、もっと切れ味が良く安全性の高い抗菌薬を求めている。

例えば、1) 菌に対する抗菌性を高め、かつ耐性菌にも有効、2) 生体防禦系との協力作用が得られ、免疫の低下した病態での有効性の確保、3) 感染病巣への薬剤移行性を高めるドラッグデリバリーシステム（DDS）の設計などである。

また一方では、今後医療ニーズがさらに高まると考えられる 1) MRSA, *P. aeruginosa*, ペニシリン耐性肺炎球菌

菌、*E. faecalis* などこれからも臨床で問題となっている菌にターゲットを絞った抗菌薬（narrow spectrum）、2) 免疫能低下に伴う難治性感染症として真菌あるいはウイルス（HIV も含む）に対する治療薬、3) 生体防禦能を高める作用を具備した抗菌薬など臨床からのテーマは多い。

よって、これらの課題に挑戦し、創薬研究をおこなって、世界に通用する画期的な抗感染薬の開発に繋げれば、前記したリスクは回避されることになる。

以上、本シンポジウムにおいて「抗菌薬開発におけるリスク」と題して敢えて臨床効果、薬価およびコストとの関係について述べた。

また、リスク回避のため、今後の抗感染薬開発の在り方を示した。

「特別発言」 副作用対策の問題点

稲松孝思

東京都老人医療センター感染症科

近年、新薬の市販直後に副作用例が多発する事例がマスコミで扱われ、一般社会にも多くの不安を与え、開発過程での副作用チェック、市販後の一般医師に対する広報システムなどに問題点が指摘されている。また、本邦における臨床開発段階で指摘されず、海外で指摘され、本邦でもその存在が追認された副作用事例がいくつかある。このようなことが起こった原因について、本邦における抗菌薬臨床開発における副作用チェックシステムの問題点を検証してみた。

1. セフェム薬によるプロトロンビン（PT）時間延長について

初期の第三世代セフェム薬 5 剤（CTX, CPZ, CZX, LMOX, CMX）について、新薬シンポジウムに報告された 6,334 例における副作用を集計すると、1 例で PT 時間延長が指摘されたが、出血傾向を指摘したものはなく、特に問題にされることなく承認された。しかし、米国でチオメチル-テトラゾール基を持つセフェム薬が、PT 時間を延長させ、出血傾向の出現することが明らかにされて問題化した。高齢者を主な対象とする当院で、これら薬剤が市販後に使用された 331 例について検討した結果、計 10 例（3.2%）に薬剤投与との因果関係が推察される PT 時間延長がみられた。また、チオメチルテトラゾール基を持つ、CMX, CPZ, LMOX で 4.4%、それ以外で 1.5% の頻度であった。ビタミン K 併用例では PT 時間の延長を見た例はなく、その後の検討から、食事摂取困難例に多発しており、食事性のビタミン K 欠乏を背景に発症することも明らかにされた。

この事例から、臨床開発における副作用検出上の問題として、①当時凝固系のチェックの必要性が認識されて

おらず、実際にチェックされた症例は、たまたま担当医が気づいたため記載されたが、それ以上の検討が成されなかったこと、②市販後これらの薬剤が、食事摂取困難な高齢者など、この副作用のハイリスクグループに多用されたこと、③米国では本邦より高用量で使用されたことなどがあげられる。

2. フルオロキノロンの希な副作用

フルオロキノロンの希な副作用として、痙攣、軟骨障害、低血糖、横紋筋融解症、アキレス腱炎などが指摘されている。最近5年間に開発されたフルオロキノロン5剤の8706症例における検討では、3.3%の症例で副作用が報告されているが、これらの希なものは記載されおらず、血糖やCPKについても記載がない。運動器系副作用として、腰痛、肩の痛みなどが3例あるが、詳細は不明である。

消炎鎮痛剤の併用に伴う痙攣については厳重なチェックが行われてきた。軟骨障害は前臨床試験で発育期の動物に指摘され、開発段階でも慎重な対応がとられてきた。また、光毒性、テオフィリンや制酸剤との併用効果についても多くの検討が行われてきた。しかし低血糖、横紋筋融解症、アキレス腱炎などの低頻度のものについては、開発段階では検出できず、その対応が始まったところである。

3. 科別副作用検出頻度の差について

最近検討された注射剤6剤、経口キノロン5剤について、臨床科別副作用検出頻度を検討した。注射剤では、内科では5.33%であるのに較べて、外科系では1.22~3.09% (平均1.54%)と明らかに低値である。しかし、経口剤では、内科3.92%、外科系2.14~3.71% (平均3.1%)とその差はわずかなものとなる。すなわち、注射剤における科別副作用検出頻度の差は、治験担当医ごとの検出精度の差ではなく、科ごとに選択する症例の差によると思われる。解析対象の年齢ごとの副作用頻度を比較しても、高齢者で副作用頻度が高い事実はなく、年齢に無関係な症例ごとの基礎病態、投薬期間などによると考えられる。

4. 臨床開発における副作用検討上の問題点

新薬の臨床治験をスムーズに進める立場と、市販後の安全性を確保するために厳重にチェックする立場とは相反する立場にある。スムーズに臨床開発を進めるためには、適応症例を選択して高い有効率を求める一方、安全性を強調しようと言う立場から、副作用リスクの少ない症例を選択することになる。臨床開発を推進する上で必然的なことと思われる。しかし、市販後には、重症患者、副作用リスクの高い症例にも使用されるわけであり、臨床開発の最終段階でこれらの患者にも使用し、市販後に出現しうる副作用をチェックし、このようなハイリスク患者に対する適正な使用方法を明らかにする必要がある。

以上に述べたことから、新薬の安全性評価のために必要なことをまとめると、①3相の一般試験に、基礎疾患例、併用薬例を一定数組み込み、市販後の安全性の予測を行う必要がある。②3相までの症例数を少々増やしても、極めて希な副作用の検出は矢張り困難と思われ、これを補うための、特殊対象に的を絞った4相試験の充実が必要である。③未知の副作用検出のためには、深い臨床的洞察が求められるが、観察精度向上のために治験担当医の技量の研鑽が求められる。因果関係の疑わしい事例についても早期から症例を集積して検討していく必要がある。④副作用リスク、すなわち基礎疾患の重症度の客観的評価基準を作成し、検討症例中に占める重症例の割合を記載し、承認時の副作用頻度評価の参考にする必要がある。このことにより、副作用リスクの高い症例を検討対象から排除して、「安全性較べ」に陥り、副作用を見落とす弊害を避けることができよう。

開発段階での副作用の評価には、従来種々検討が重ねられ、化学療法学会の副作用評価の標準化や、新薬臨床評価ガイドラインの設定、現在進行中の臨床開発での種々の工夫に取り入れられつつある。「花嫁花婿にケチをつけたくない」という判断が入りがちであるが、臨床治験に対する患者や社会の理解と協力を得るためにも、安全性評価方法を質的に更に向上させていくことが必要である。

一般演題

001 キノロン耐性黄色ブドウ球菌の耐性機作

村谷哲郎・福田淑子・高畑正裕
渡辺泰雄・成田弘和

富山化学工業㈱総合研究所

目的: キノロン耐性黄色ブドウ球菌の耐性機作を解析するため、キノロン感受性株からキノロン剤により自然耐性菌を選択し、得られた耐性株のDNA gyrase, topoisomerase IV (topoIV) およびキノロン剤の菌体内蓄積量の変化について検討を行ったので報告する。

方法: Pazufloxacin (PZFX), OFLX, NFLX, CPFY を用い、黄色ブドウ球菌に対する自然耐性菌選択頻度を平板塗末法により検討した。得られた耐性株のDNA gyrase (*gyrA*, *gyrB*) topoIV (*griA*, *griB*) 遺伝子をPCR法を用いて増幅し、RFLP法ならびに塩基配列の決定により変異の有無を検討した。さらに薬剤感受性に及ぼすreserpineの影響および菌体内蓄積量の測定を行った。

結果: キノロン感受性株に対するキノロン剤2MIC作用時の自然耐性菌選択頻度は、PZFXでは 1.6×10^{-8} 以下であったが、その他の薬剤では $10^{-6} \sim 10^{-7}$ であった。得られた耐性株に対するPZFX, OFLX, NFLX, CPFYのMICは親株と比較してそれぞれ2.2~4.4~16.4~8倍上昇していた。いずれの株も*gyrA*, *gyrB*, *griB*に変異は認められなかったが、*griA*は1塩基置換によりSer 80 → Tyr, Ser 80 → Phe, Glu 84 → Lysに変異している株が認められた。Reserpineの影響および菌体内蓄積量は、親株との間に差異は認められなかった。

結論: 黄色ブドウ球菌のキノロン剤による自然耐性菌選択