

私の歩んだ研究の道とそこからの教訓⑮—抗菌薬—

抗菌薬の小児への開発

砂川 慶介*

はじめに

過日ペントシリン発売 30 周年の取材を受けた。この薬剤は筆者が出張していた東京歯科大学市川病院から慶應義塾大学に戻り、市橋教授の細菌研究室に所属して抗菌薬の開発に関与した最初の薬剤であり、また発売が筆者の誕生日と一緒にあったことから非常に思い入れの深い薬剤である。市橋先生のご都合が悪く、筆者が名代で参加したところ、突然「慶應大学の発表をお願いします」と指名され、「発表はありません」と答えたのが小児用抗菌薬開発の研究会での最初の発言であった。それから 30 年以上が経過し、多くの小児用抗菌薬が開発・発売されてきた。この機会に「抗菌薬の小児への開発」について述べてみたいと思う。

I. 抗菌薬開発の歴史 (図 1)

最初の抗生物質であるペニシリンが 1948 年にわが国でも発売され、続いてストレプトマイシン、クロラムフェニコール、エリスロマイシン、テトラサイクリンが臨床で使われるようになり、抗菌化学療法の時代が幕開けされた。その結果、肺炎球菌をはじめ多くの細菌感染症に対して優れた効果を発揮し、それまで難治とされていた多くの細菌感染症の治療に貢献してきた。しかしその後、ペニシリンナーゼ産生のブドウ球菌が出現し、ペニシリン耐性ブドウ球菌用のペニシリンが開発され、その後も殺菌性かつ安全性の高い広域ペニシリンやセフェム、緑膿菌にも有効な薬剤の要望か

らアミノグリコシドが 1970 年代に登場した。1980 年代にはグラム陰性菌に対してさらに抗菌力を増した第 3 世代セフェム、1990 年代には現在好気性のグラム陽性菌・陰性菌、嫌気性菌に対しても幅広く有効なカルバペネムが登場し、ここに至って人類はあたかも感染症を制圧したかの感があり、新聞の調査でも 20 世紀で、人々を最も幸せにしたものベストテンのトップに抗生物質はランクされ、高い評価を受けてきた (表 1)。

しかし、乱用とも思われる抗菌薬の大量の使用とともに、耐性ブドウ球菌 (MRSA)、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)、 β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR)、多剤耐性緑膿菌 (MDRP)、多剤耐性アシネトバクター (MDRA) が次々と臨床上の問題となり、難治感染症に対する抗菌薬の開発が望まれている。

しかし、これら耐性菌用の薬剤は開発途上の薬剤が多いことから、コリスチンのように過去に使用されていた薬剤の再登場に頼らざるを得ないのが現状である。

II. 抗菌薬開発の停滞 (図 2)

八木澤守正博士 (慶應義塾大学薬学部教授) が作製した 1946 年以降わが国で発売された抗菌薬の種類とその数を示す。わが国では 1976~1995 年の 20 年間に β -ラクタム系を中心に多くの抗菌薬が開発、発売されてきたが、1990 年以降 GCP の改正に伴い臨床試験の実施が非常に困難になってきたこと、抗菌薬が他の領域の薬剤に比べて耐

* 北里大学生命科学研究所特別研究部門
〔〒 108-8641 東京都港区白金 5-9-1〕

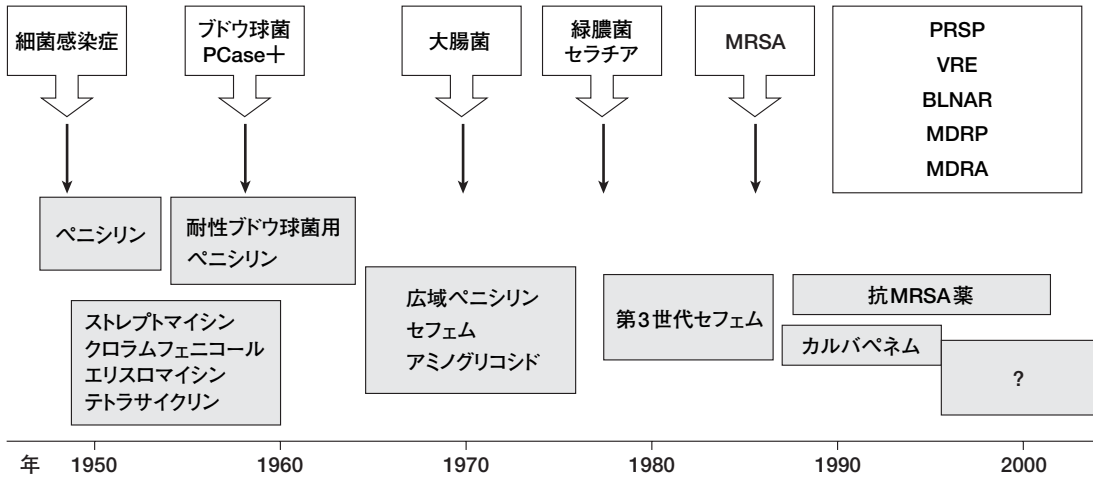


図 1 感染症の原因菌と抗菌薬の発達

PCG カリウムはわが国では 1948 (昭和 23) 年に発売。

表 1 20 世紀幸せにしたものベスト 10

1. 抗生物質 (ペニシリンなど)	73
2. テレビジョン	68
3. 飛行機 (ジェット機, 他)	45
4. コンピューター (パソコン, 他)	43
5. 電話	30
6. 洗濯機	21
7. 冷蔵庫	21
8. 映画 (映写機, 撮影機器)	20
9. 自動車	19
10. ラジオ	16

(各領域著名人 102 人アンケート調査. 読売新聞
2000 年 4 月 27 日付朝刊)

性菌の問題から使用が控えられ、長期の使用が期待できず製薬企業の開発意欲が低下したことなどの理由から、それまで年間平均約 4 つの新薬が登場してきたのが 2000 年以降の新規承認は年間平均約 1 剤と減少した (図 3)。

この間発売中止となった薬剤は多く、1995 年と 2011 年の抗菌薬の発売数を比較すると、経口抗菌薬では 1995 年以降使用が続けられている薬剤が β -ラクタム系とキノロン系を中心に 38 剤、新規に開発された薬剤が 16 剤 (10 薬剤は成人用だけ)、発売中止が 10 薬剤で、合計 54 薬剤の使用が可能である。一方、注射剤は継続的に使用されているのは β -ラクタム系を中心に 44 薬剤、新規に開発された薬剤は経口薬に比べて少なくわず

か 7 薬剤 (うち 6 剤は成人の適応のみ) であり、発売中止となったのは β -ラクタム系とアミノグリコシド系を中心に 23 薬剤にもおぼり、使用可能なのは 51 薬剤である (表 2)。

現在使用されている経口抗菌薬の小児用製剤の有無については図 4 に、小児の用法・用量が承認されている注射用抗菌薬については図 5 に示した。

III. 抗菌薬の小児への開発

ペントシリンの開発から小児の抗菌薬の臨床試験グループに参加させていただいてきた。小児の抗菌薬の開発については帝京大学医学部の藤井良知先生を中心に大阪医科大学の西村忠史先生、神戸市中央市民病院の小林裕先生が長年指導されてこられ、今日まで多くの施設が参加してきた。なかでも久留米大学医学部小児科の本廣孝先生 (関連施設を含め多くの症例の集積)、神戸市中央市民病院小児科の春田恒和先生 (髄液移行の検討を中心に髄膜炎治療の検討)、名鉄病院小児科岩井直一先生 (経口抗菌薬の味についての検討)、山梨赤十字病院小児科豊永義清先生 (現 石心会狭山病院: 体内動態についての検討) と慶應義塾大学小児科 (抗菌薬の腸内細菌叢に及ぼす影響の検討) の 5 施設はほとんどの小児用抗菌薬の研究・開発に参加し、多くの薬剤の検討を行ってきた (表 3)。

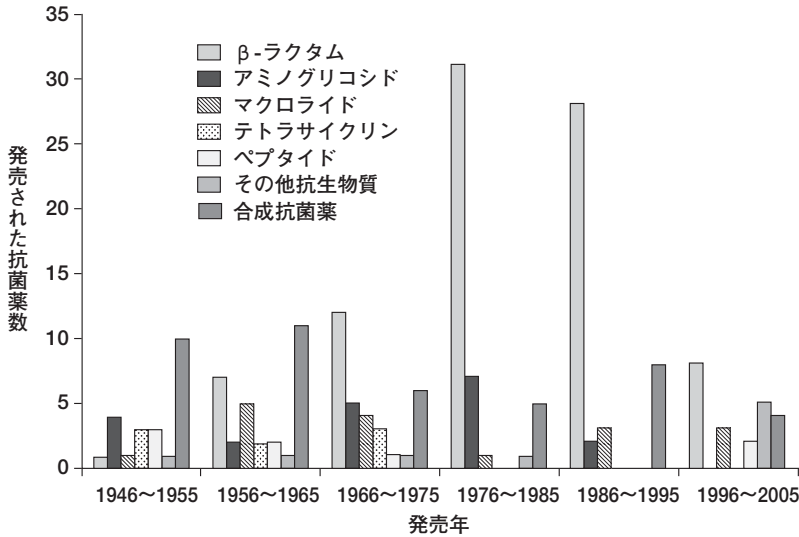


図2 わが国における抗菌薬の開発状況 (八木澤守正博士の資料より作成)

年度	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
新規承認	アジスロマイシン ピアベネム リネゾリド	ガチフロキサシン バズフロキサシン プルリフロキサシン		テリスロマイシン		モキシフロキサシン ドリベネム			シタフロキサシン ガレノキサシン タゾバクタム・ピペラシリン 1:8製剤		テビベネム (小児用)	
新効能・新剤型	シプロフロキサシン (点滴) アジスロマイシン (HIV患者のMAC症) レボフロキサシン (点眼薬) スバルフロキサシン (腸チフス, パラチフス) トスフロキサシン (腸チフス, パラチフス) レボフロキサシン (腸チフス, パラチフス) レボフロキサシン (腸チフス, パラチフス) ランソプラゾール+アモキシシリン+クラリスロマイシン (ヘリコバクター・ピロリの除菌)	クリンダマイシン (塗り薬/尋常性座瘡) ダルボプリステン+キヌプリステン 配合剤 ノルフロキサシン (炭疽, 野兔病)	メロベネム (髄膜炎) ティコプラニン (小児適応) バイオベネム (敗血症)	セフェビム (FN)	セフトレニボキシル (新剤型・MS錠)	アモキシシリン 1:14製剤 (小児中耳炎) トスフロキサシン (点眼薬) バズフロキサシン (レジオネラ感染症) セフトレニボキシル (新剤型・MS錠)	モキシフロキサシン (点眼薬) アモキシシリン 1:14製剤 (小児感染症) トスフロキサシン (点眼薬) レボフロキサシン (レジオネラ感染症) レボフロキサシン (レジオネラ感染症)	アジスロマイシンSR アモキシシリン 1:14製剤 (小児感染症) レボフロキサシン 500mg レボフロキサシン静注	クラリスロマイシン (非結核性抗酸菌)			

○ 成人・小児に適切
○ 小児用製剤のみ
○ 適応拡大
○ 小児用剤型

アンダーライン
実線は注射剤
点線は注射と経口

図3 過去10年間に承認された抗菌薬 (医薬品医療機器情報提供 HP; (財)日本薬剤師研修センター HP; 新薬開発経過一覧 (株)テクノミック) より引用)

また薬剤間の比較を容易にするために1993年には「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」を作成し、その後も改訂を繰り返し、臨床効

果および細菌学的効果ならびに安全性判定の基本である副作用、臨床検査値異常の判定基準に従い統一した判断に心がけてきた。

表 2 抗菌薬の増減 (1995 年と 2011 年の比較)

経口抗菌薬					
薬剤	増減なし	新規発売	発売中止	新規薬剤	中止薬剤
ペニシリン系	8	1	2	CVA/AMPC (1:14)* ¹	PCV, ABPC/MPIPC
セフェム系	9	4	1	CFPN-PI, CTM-HE* ² , CXM-AX* ² , CETB* ²	CED
その他β-ラクタム	0	2	0	FRPM, TBPM-PI* ¹	
マクロライド系	7	4	2	AZM, AZM-SR* ² , CLDM TEL* ²	LM, MOM, TEL* ²
テトラサイクリン系	3	0	1		DOXY, DMCTC (小児のみ中止)
キノロン系	9	4	4	TFLX (小児用が追加), PUFX* ² MFLX* ² , GRNX* ² , STFX* ²	PA, PPA (小児のみ中止) CINX* ² , FLRX* ² , SPFX* ²
その他	2	1	0	LZD* ²	
注射用抗菌薬					
薬剤	増減なし	新規発売	発売中止	新規薬剤	中止薬剤
ペニシリン系	8	0	6		MCIPC, ABPC+MPIPC, CBPC SBPC, CVA/TIPC
セフェム系第1	2	0	3		CER, CEPR, CTZ
セフェム系第2	2	0	4		CMD, CXM, CTT, CFX
セフェム系第3	11	0	5		CPM, CMX, CPIZ, CFS, CZX (坐剤のみ発売)
その他β-ラクタム	4	0	0		
カルバペネム系	3	2	0	BIPM* ² , DRPM* ²	
マクロライド系	3	0	0		
アミノグリコシド系	7	0	5		AKM, MCR* ² , SISO* ² , NTL* ² , ASTM* ²
キノロン系	0	3	0	CPFEX* ² , PZFX* ² , LVFX* ²	
抗MRSA薬	2	2	0	TEIC, LZD* ²	
その他	2	0	0		

*¹小児のみ承認 *²成人のみ承認

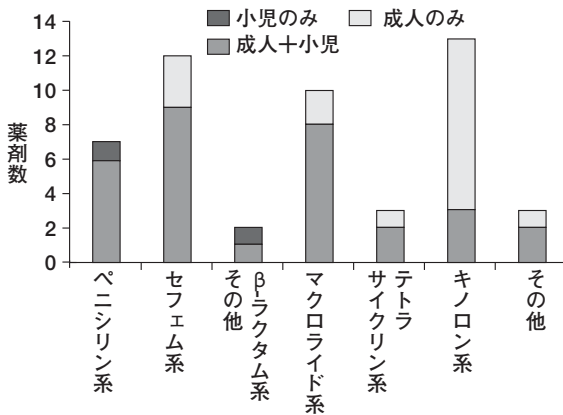


図 4 経口抗菌薬の種類と小児用製剤の有無 (2011年6月)

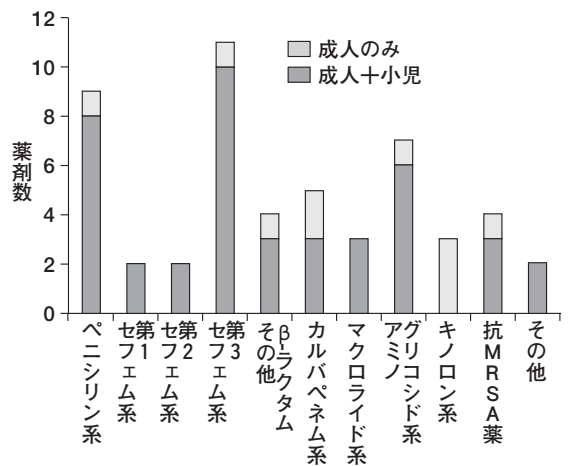


図 5 注射用抗菌薬の種類と小児適応の有無 (2011年6月)

表 3 小児での検討に携わってきた抗菌薬

剤型	薬剤名	
経口剤	BAPC, SBTPC, CVA/AMPC CCL, CDX, CXD, CFIX CPDX-PR, CFPN-PI, CFTM-PI, CFIX, CFDN, CDTR-PI FRPM, TBPM-PI MDM, RKM, CAM, AZM PA, NFLX, TFLX	
	PIPC, SBT/ABPC, TAZ/PIPC, CET, CMZ, CXM, CTZ, CTM, CTT, CMX, CTX, CTRX, CDZM, CPR CZOP, CFS, SBT/CPZ, LMOX, FMOX IPM/CS, PAMP/BP, MEPM, DRPM	
	坐剤	ABPC, CZX
	新生児	CEZ, CMZ, CTM, CAZ, CTX, CTRX, CZOP, CFS LMOX, AZT, IPM/CS, GM, AMK, RKM, VCM, TEIC, ABK

IV. 新生児での検討

筆者が参加するはるか以前である 1964 年に、日本化学療法学会の活動の一つとして真柄正直先生（日本医科大学産婦人科）と藤井良知先生（東京大学分院小児科）が中心となって「母子化学療法研究会」が設立され、研究会組織で新生児・未熟児・妊婦などの特殊な対象に対する抗生物質の使用に関する研究ならびに勧告がされるようになった。ここでは小児科、産婦人科、外科の先生が集まり検討が重ねられ、1967 年以降 31 に及ぶ抗菌薬の検討がなされ、一部の抗菌薬では新生児・未熟児に対する用法・用量が確立し、添付文書にも記載されて臨床で広く使用されている。新生児の用法が確立された薬剤としてβ-ラクタム系 5 剤、アミノグリコシド系 1 剤、抗 MRSA 薬 3 剤、経口のマクロライドの 1 剤である（表 4）。

V. 今後の小児用抗菌薬の開発

前述のように現在多くの抗菌薬が使用可能となっているが、まだ問題も多く残っている。第 1 は耐性菌に対する薬剤である。耐性菌が問題となって以来、有効な薬剤が少ないことからその早期開発が望まれてきた。近年小児での耐性肺炎球

表 4 新生児の用法・用量が確立されている抗菌薬

薬剤	承認されている薬剤
β-ラクタム系	CAZ, CTRX, CZOP, FMOX, AZT
アミノグリコシド系	AMK
抗 MRSA 薬	VCM, TEIC, ABK
マクロライド系	RKM

表 5 小児用製剤のない経口剤と小児の用法・用量のない注射剤

薬剤	薬剤
ペニシリン系注射剤	ABPC
セフェム系経口剤	CXM-AX, CTM-HE, CETB
β-ラクタム系注射剤	CFPM, CRMN, BIPM, DRPM
アミノグリコシド系剤	MCR, ISP, SISO, NTL, ASTM, SPCM
マクロライド系経口剤 注射剤	LM, SPM, LCM LCM（節注のみ記載）
その他	多くのキノロン, LZD（経口・注射）

菌（PRSP）、耐性インフルエンザ菌（BLNAR）による難治性中耳炎や下気道感染症の治療薬として経口のカルバペネムであるテビペネム・ピボキシルとキノロン系薬であるオゼックス小児用製剤が承認された。これらの薬剤は副作用や耐性化の問題について今後、経過をみる必要があり、大切に未長く使用できるよう育てていきたいと考えている。また抗 MRSA 薬のリネゾリドに小児の用法・用量が未検討であることである。わが国で MRSA に対して使用可能である他の 3 薬剤はいずれも腎障害の問題があり、腎機能を考慮した場合に使用が可能な薬剤として小児での使用が望まれている。幸いなことに現在、日本小児感染症学会、日本感染症学会が協同でリネゾリド小児使用の実態調査を予定しており、実態が把握できれば承認への足がかりになると期待している。

第 2 はすでに日常的に使用されているものの、その開発時期が古いため小児の用法・用量が確立されていない薬剤がある点である。小児科領域で

表 6 ソムリエによる小児用抗菌薬の服用性の評価

	薬 剤	評 価
セフェム	ケフラール	味、香りのバランスがよいが口のなかで溶けずらい→ざらつきが残る
	セフспан	柑橘系でレモン味でよい→口に残る
	トミロン	甘味が強い・舌にのせるとすぐに甘味を感じるが、その後苦味が勝ってくる
	バナン	オレンジ系だが鋭い苦味がある、刺すような苦さ
	セフゾン	甘い（いちご）で口のなかですぐに溶ける、その後の苦味がない
	メイアクト	水に溶かしたほうが香りがでる・苦味が少なく、甘さもでてきているが苦味が後からでてくる
	フロモックス	2種類（細かい/溶けない）の粒子があり、細かい粒子だけのほうがよい・溶けない粒子は口内に残る
マクロライド	エリスロマイシン	甘さは平坦だが後に苦さが残る・溶解はよい・ヨーグルト系の風味
	クラリス	2つの粒子、小さいほうはよい、他はざらざらして苦みが残る・口にへばりつく粒子でない
	ジスロマック	最初は味、香りとも印象がよい・粒子がとけづらく唾液と混ざると苦くなる・粒子が残っている感じがする

も古くから使用されているアンピシリンの注射剤には小児への用法・用量の記載がされていない。同様に以前はアンピシリンとの併用で利用されてきたゲンタマイシンは小児には筋肉内注射の用法・用量の記載はあるが、小児に対する点滴静注は安全性が確立していないので点滴静注で使用しないこととの記載がある。早急に是正していただきたいと考えている。参考までに小児用製剤のない経口抗菌薬、小児での用法・用量が確立していない注射用抗菌薬を表5に示した。

第3は小児用経口剤の場合には服用性の問題

が重要である。1回の服用量が多い場合、粒子が粗い場合、薬剤の味・においに関する問題がある薬剤では服薬拒否にもつながる。耐性菌抑制の意味からも確実な投与が望まれるので、服用性も小児領域では重要な要因と考えている。参考までにソムリエによる小児用抗菌薬のプロの評価結果を表6に示す。

以上、抗菌薬の小児への開発について述べてきた。今後も有効性・安全性の観点からも多くの抗菌薬の評価がなされていくことを期待している。

* * *