

【総説】

ポストゲノム時代の抗菌薬開発

佐々木 繁

塩野義製薬株式会社医薬開発部*

(平成 16 年 5 月 7 日受付・平成 16 年 6 月 15 日受理)

わが国における抗菌薬の創薬の歴史は、最初は化学中心、*in vitro* 研究中心に進められ、次いで近年よりゲノム研究による時代へ推移した。化学中心、*in vitro* 研究中心の方法により研究・開発され、わが国で臨床使用されている抗菌薬は大別して、 β ラクタム系薬、キノロン系薬、マクロライド系薬、アミノグリコシド系薬、グリコペプチド系薬、ストレプトグラミン系薬、オキサゾリジノン系薬等になる。これらの中で現在、研究・開発が継続している主な抗菌薬はセフェム系薬(注射薬、経口薬)、カルバペネム系薬(注射薬、経口薬)、キノロン系薬(経口薬、注射薬)、マクロライド(ケトライド)系薬等がある。

ゲノム解析を用い抗菌薬の開発を行う場合は、細菌の生存に必須な遺伝子を創薬ターゲットとして研究・開発を進める。その事例として Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC, 2002 年, 2003 年) に発表された報告を検索すると、細菌の生存に必須な種々のステップを阻害する阻害剤の発表が多数みられ、Peptide Deformylase Inhibitor (PDF) だけで 1 つのセッションを形成する発表もみられた。

Key words: β -lactum, quinolone, genomic novel drug discovery, peptide deformylase inhibitor

本邦における抗菌薬開発を概観するために、最初に抗菌薬開発の現況を概説し、次にゲノム時代における抗菌薬開発はどのように考えられ、また、どのように進められているかを中心に検証する。

I. 抗菌薬開発の現況

抗菌薬の創薬の歴史は、他の領域の薬剤の創薬と同様に、最初は化学中心、*in vitro* 研究中心であり、次いでゲノム研究による時代へと推移している。化学中心、*in vitro* 研究中心の時代には、新規に見出された化合物あるいは化合物群を抗菌活性スクリーニング系(*in vitro*, *in vivo*) にて評価し、その中で抗菌活性等の優れた化合物(リード化合物)を選択し、それらの化合物に構造修飾を加えることにより、より優れた化合物とする(構造最適化)。次いで、その化合物について所定の前臨床試験(非臨床試験)を行い、その後ヒトでの臨床試験(治験)へと進む(Fig. 1)。

II. 本邦における臨床使用抗菌薬および開発抗菌薬

1. 概況

このような手法・ステップを経て開発され、現在、本邦の臨床現場において使用されている抗菌薬および現在研究・開発が続いている抗菌薬(経口薬、注射薬)について、抗菌薬のタイプ別にまとめた(Table 1)。本邦の臨床現場において最も多く使用されている β ラクタム系薬の中で、ペニシリン系薬については経口薬、注射薬とも 1960 年代以降、長い間使用され続けてきているが、そ

の後、その研究・開発はほとんど行われていない。セフェム系薬については経口薬、注射薬とも臨床使用が続いているとともに、その研究・開発も継続されている。

1) カルバペネム系薬

最初は 1980 年代に注射薬として開発・臨床使用され、1990 年代以降に経口薬についての研究・開発が行われている。

2) キノロン系薬

最初は経口薬として開発・臨床使用されてきたが、その後注射薬についても研究・開発がなされ、臨床使用ま

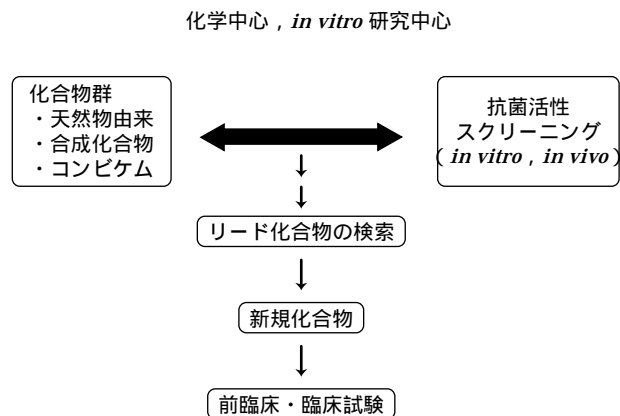
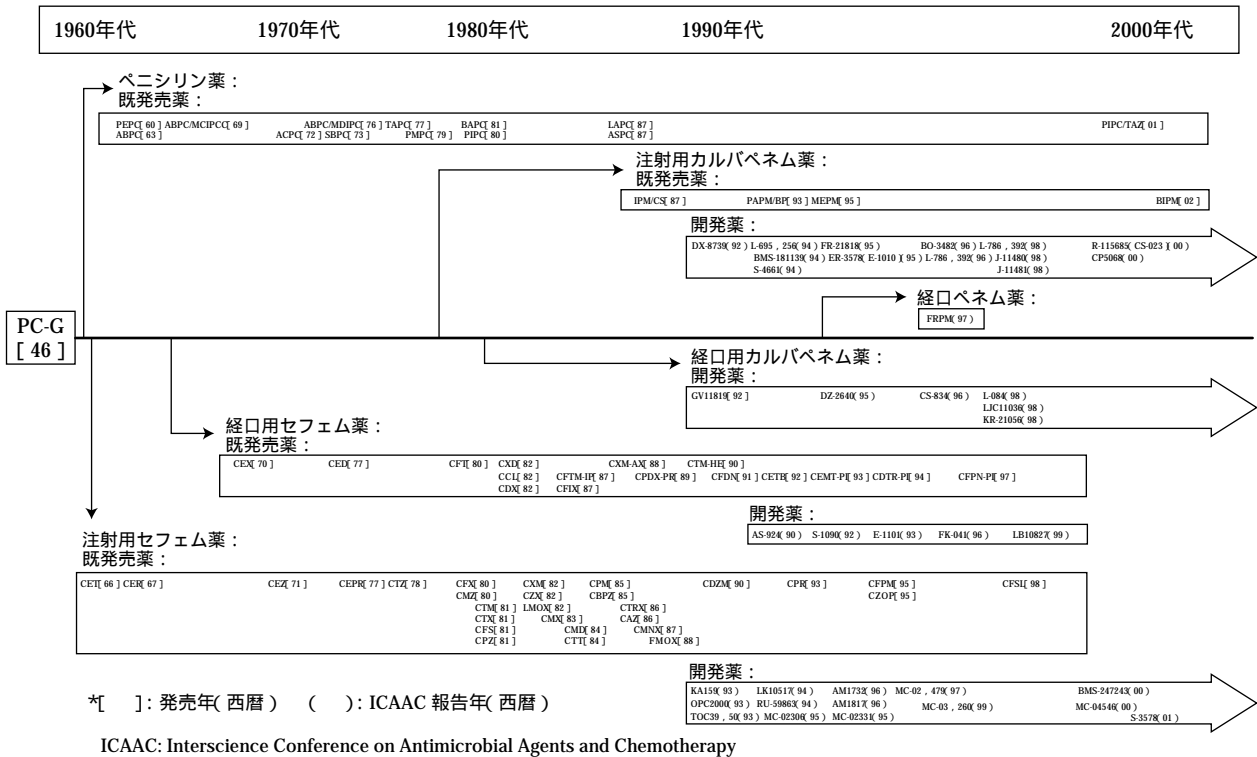


Fig. 1. Scheme of research and development for antimicrobial compounds.

Table 1. List of antimicrobial agents used clinically and antimicrobial compounds on developing in Japan

分類	経口薬	注射薬	分類	経口薬	注射薬
ラクタム系			グリコペプチド系		
・ペニシリン	●	●	・バンコマイシン (VCM)		●
・セフェム	● ○	● ○	・テイコプラニン (TEIC)		●
・ベネム	● ○	● ○	・Others (オリタバンシン)		○
・カルバベネム	○	● ○	その他		
キノロン系	● ○	● ○	・streptogramin		● ○
マクロライド系 (ケトライド)	● ○		・everninomycin		○
アミノグリコシド系		●	・oxazolidinone		● ○
			・テトラサイクリン系		○
			・ペプチド系		○

● : 既存薬あり ○ : 開発薬あり



[] : 発売年 (西暦) () : ICAAC 報告年 (西暦)

ICAAC: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy

Fig. 2. History and status of β -lactam antibiotics in clinical use and on developing.

で進む抗菌薬も出ている。その後の研究・開発も今なお継続されている。

3) マクロライド系薬

古くから経口薬として臨床使用されてきたが、1990年代に入り、ケトライド系薬の研究・開発に移行し、その中から臨床使用まで進んだ抗菌薬も出ている。

4) その他の抗菌薬

アミノグリコシド系薬、グリコペプチド系薬は注射薬として臨床使用および研究・開発が続いている。その他にはストレプトグラミン系薬、オキサゾリジノン系薬等が臨床使用および研究・開発が続いている。

2. β ラクタム系薬の臨床使用と開発の経緯と現状

本邦における β ラクタム系薬(ペニシリン系, セフェム系, カルバベネム系)の臨床使用および開発の経緯について年代順にまとめた (Fig. 2)。

1) ペニシリン系薬

1960年代に phenethicillin (PEPC), ampicillin (ABPC) が発売され、その後1970年代, 1980年代に、種々のペニシリン系薬が発売された。1990年代以降に発売されるものがなかったが、2001年に piperacillin/tazobactam (PIPC/TAZ) が発売され、臨床使用ペニシリン系薬に加わった。

2) セフェム系薬

ペニシリン系薬に次いでセフェム系薬が開発され

<注射用セフェム薬>

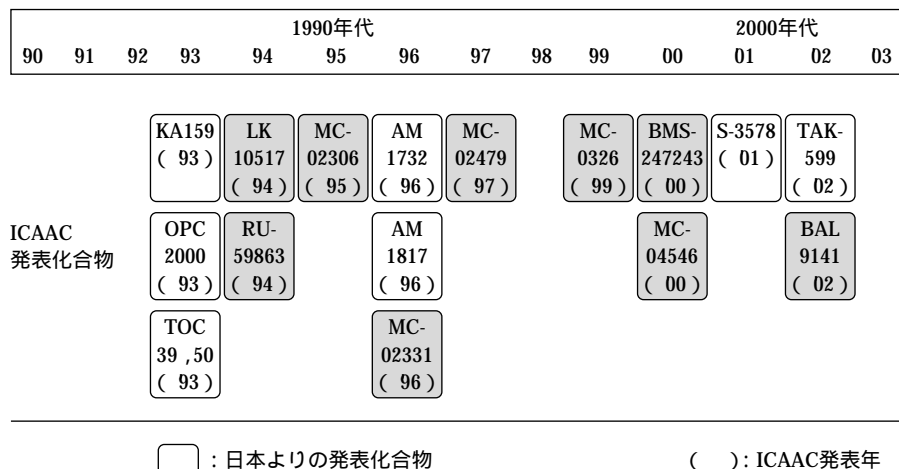


Fig. 3. Present status in development of injectable cephems.

<注射用カルバペネム>

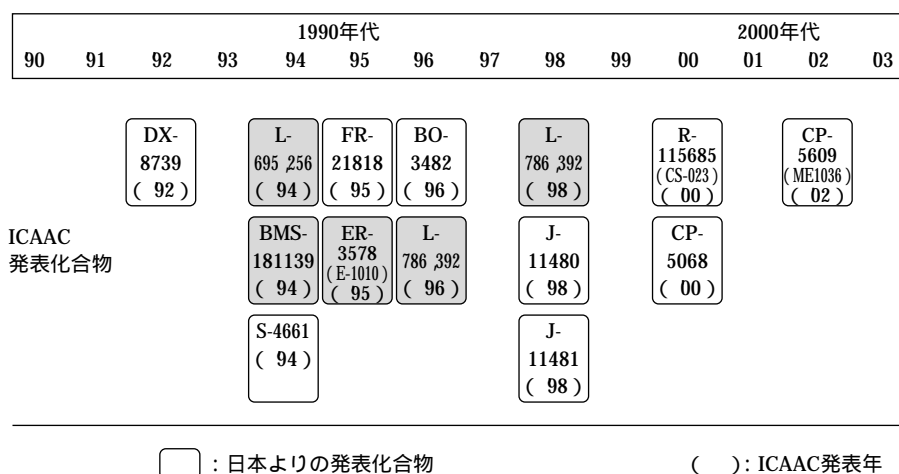


Fig. 4. Present status in development of injectable carbapenems.

1960年代に cephalothin (CET), cephaloridine (CER) 等の注射薬が, 1970年代に cephalixin (CEX), cefradine (CED) 等の経口薬が発売され臨床使用にいたった。その後, セフェム系薬の発売・臨床使用は1990年代まで続いた。セフェム系薬の研究・開発については1990年代以降も続き Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) にて新規セフェム化合物の発売は毎年のように続けられた。注射用セフェム系薬の ICAAC にて発表は1990年代以降2000年代まで毎年数種類ずつみられた (Fig. 3)。

3) カルバペネム系薬

セフェム系薬に次いで, 抗菌力の増強されたカルバペネム系薬の開発が1980年代に始まり, 注射用カルバペネ

ムである imipenem/cilastatin が1987年に発売され, その後2000年代までに4種類の注射用カルバペネムが臨床使用されるに至った (Fig. 2)。注射用カルバペネムの研究・開発のほうも続行されており, 1990年代および2000年代の ICAAC での発表化合物は毎年のように数種類ずつ報告され, その中には日本から発表された化合物も多くみられた (Fig. 4)。

カルバペネム系薬の経口化が1990年代に入って検討が始められ, これまでに種々の化合物が ICAAC で報告されている (Fig. 5)。

3. キノロン系薬の臨床使用と開発の経緯と現状

本邦におけるキノロン系薬, 特にニューキノロン系薬の臨床使用と開発の経緯と現状について年代順にまとめ

<経口用カルバペネム>

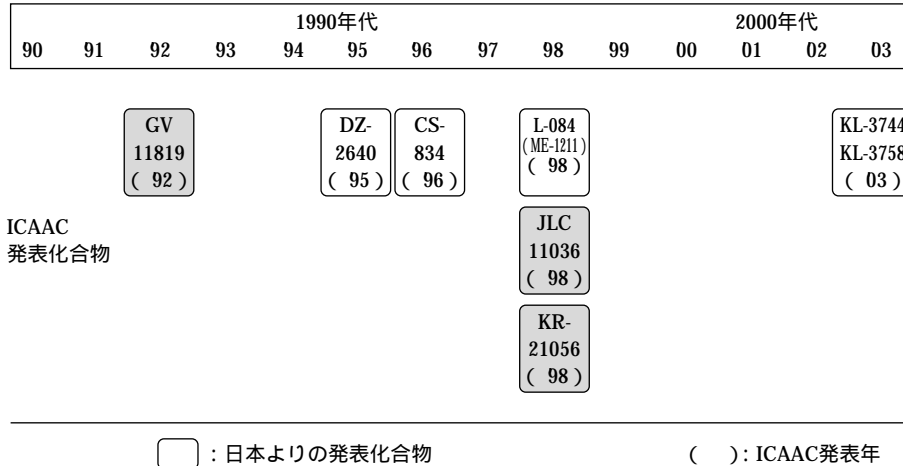


Fig. 5. Present status in development of oral carbapenems.

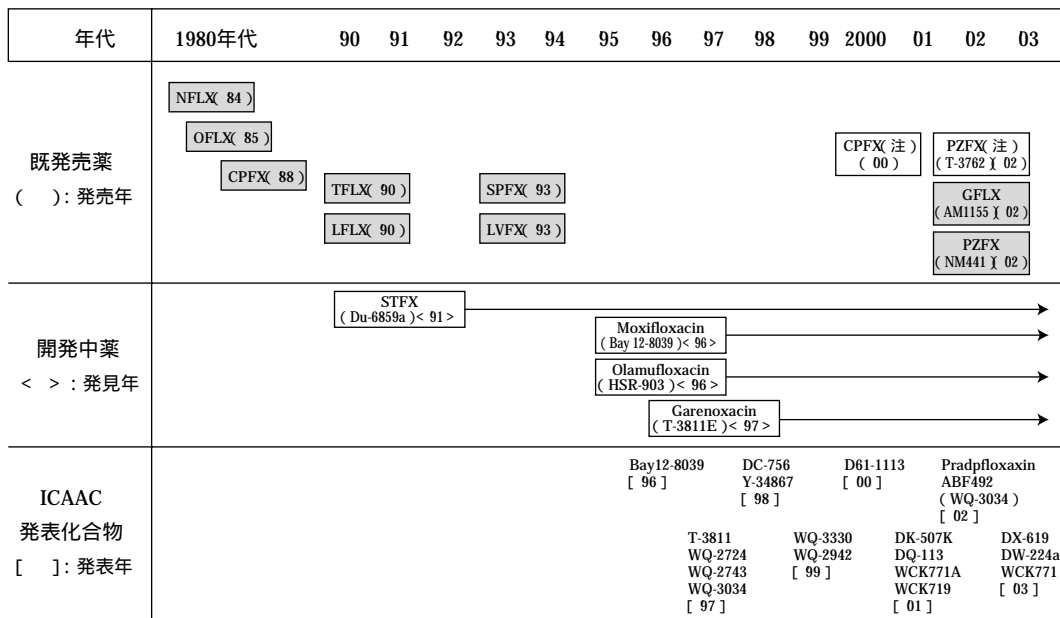


Fig. 6. History and status of quinolones in clinical use and on developing.

た (Fig. 6)。1980年代に, norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) が相次いで臨床使用され 1990年代に 4種類が加わり, 2000年代にも 4種類のキノロン系薬が臨床使用されているが, この中には注射用キノロン系薬としての CPFX, pazufloxacin (PZFX) が含まれている。開発中のキノロン系薬としては, sitafloxacin (STFX), moxifloxacin (MFLX), olamufloxacin, garenoxacin が挙げられる。また, ICAACにて新規キノロン系薬としての発表は, 2000年代に入っても毎年数種類ずつ続いているのが現状である。

4. マクロライド系薬, グリコペプチド系薬等の臨床使用と開発の経緯と現状

本邦におけるマクロライド系薬およびグリコペプチド系薬の臨床使用と開発の経緯と現状について年代順に示した (Fig. 7)。

1) マクロライド系薬

本邦においてマクロライド系薬は 1950年代に erythromycin (EM) が初めて臨床使用されて以来, 1970年代, 1980年代に数種類加わり, 1990年代, 2000年代には, いわゆる new macrolide といわれる clarithromycin (CAM),

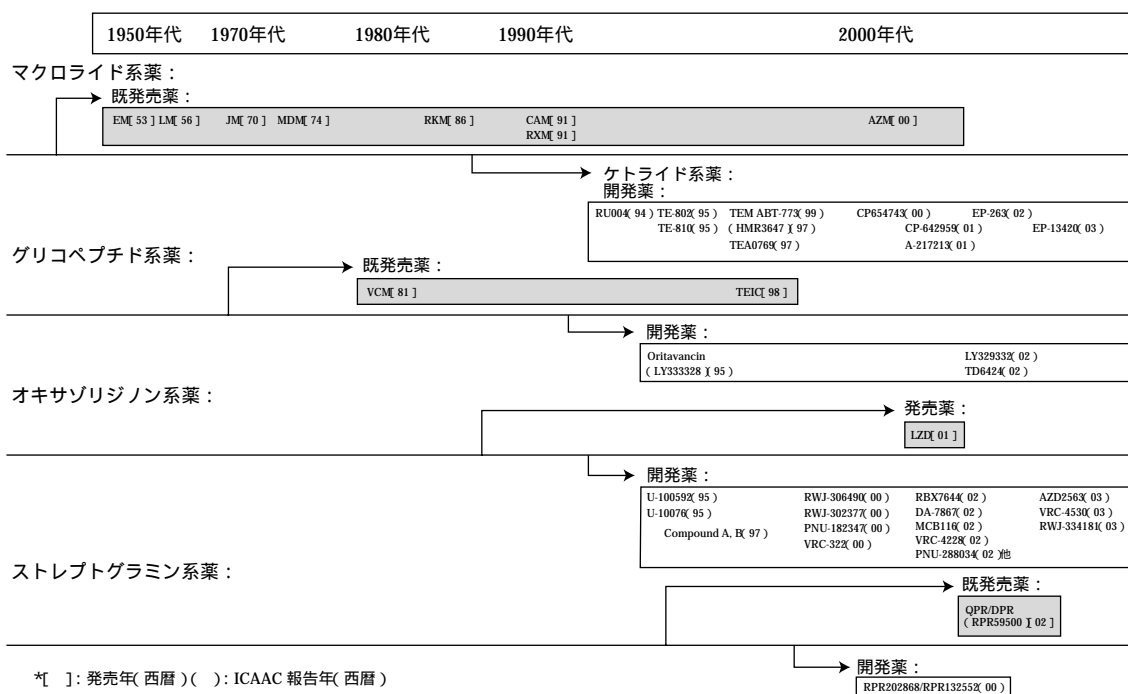


Fig. 7. History and status of macrolide antibiotics and glycopeptide antibiotics in clinical use and on developing.

roxithromycin (RXM), azithromycin (AZM) がさらに加わった。マクロライド系薬の開発は1990年代にケトライド系薬と称されるタイプの化合物に移行し、ICAACにて毎年のように、新規ケトライド化合物の発表が続き、この中で最初のケトライドである telithromycin (TEL) は2003年に本邦でも臨床使用が開始された (Fig. 7)。

2) グリコペプチド系薬

グリコペプチド系薬は1980年代に vancomycin (VCM), 1990年代に teicoplanin (TEIC) がそれぞれ臨床で使用開始された。グリコペプチド系薬の開発は2000年代に入っても継続されており、ICAACでも新規化合物の発表がみられる (Fig. 7)。

3) その他の抗菌薬

その他の抗菌薬としては、オキサゾリジノン系薬やストレプトグラミン系薬が注射用の抗グラム陽性菌薬として開発され、中には臨床使用まで進むものもあり、オキサゾリジノン系の linezolid (LZD) は2001年に、ストレプトグラミン系の quinupristin/dalfopristin (QPZ/DPR) は2002年に、それぞれ上市された (Fig. 7)。

III. ゲノム時代の抗菌薬開発

100種に及ぶ微生物のゲノム配列も解明され¹⁾、種々の分野において遺伝子情報が蓄積されているが、このような時代において解明された情報をどのように活用し、抗菌薬開発に結びつけているかという点について現状を概観する。

1. ゲノム研究による抗菌薬の研究・開発

細菌のゲノム研究により、細菌の生育に必須な遺伝子

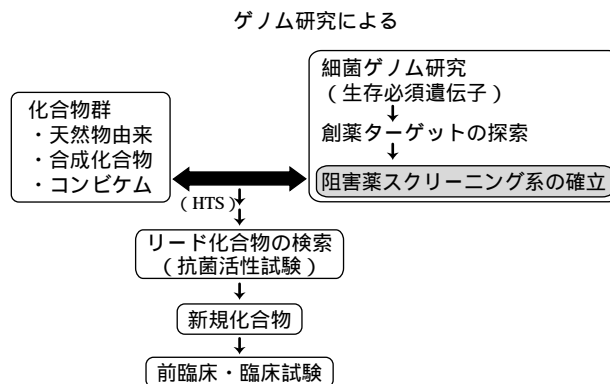


Fig. 8. Scheme of research and development for antimicrobial compounds using genomic studies.

等を見出しこれらを創薬のターゲットとし、これらの遺伝子活性を阻害するような物質を探索できるスクリーニング系を確立する。その後、阻害薬スクリーニング系に、種々の化合物群を適用しハイスループットスクリーニング (HTS) 等の方法でヒット化合物の探索を行う (Fig. 8)。このスクリーニング系において、ヒット化合物が見出された場合、その化合物の類縁化合物を合成し種々の点で最も適合した化合物を特定する (構造最適化)。このようにして選択された開発候補化合物について、次に抗菌活性試験を実施し最終確認を行う。この新規化合物 (抗菌薬) については所定の方法・手順に従い、前臨床試験・臨床試験を順次進めることにより、製造承認申請に必要な諸成績の集積を進める (Fig. 9)。

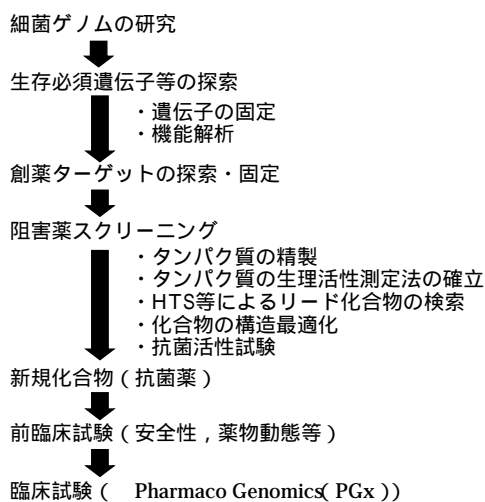


Fig. 9. Research and development of antimicrobial compounds by use of genomics.

1. Cell wall synthesis
2. DNA replication
3. Transcription
4. Translation
5. Secretion
6. RNA modification
7. Cell cycle-related
8. Unknown

Fig. 10. Essential genes for bacterial living.

2. ゲノム解析を用いた抗菌薬の研究開発例

細菌の生存に必須な遺伝子を創薬ターゲットとし、抗菌薬開発が行われているが、その際の生存必須遺伝子としては、細菌の生育・増殖に係る多くのステップに関与しているが Fig. 10 に示すような遺伝子が考えられる。これらの遺伝子に着目し、抗菌薬開発が進められている事例を調査するために、学会報告の中でも、特に新規化合物の発表がタイムリーになされる ICAAC について、その発表内容について検索を行った。その結果、第 42 回 ICAAC (2002 年, San Diego) において発表された新規抗菌薬の中から新規ターゲットを創薬目標として研究開発を進め、報告されたものには種々のステップを阻害する阻害剤が多種類みられた (Table 2)。

また、翌年 2003 年の 43 回 ICAAC (Chicago) においても、種々の新規ターゲットに注目し、これらの阻害剤を創薬目標とする研究が、世界中の大学・企業より発表された (Table 3)。また、同学会での発表の中には Peptide Deformylase Inhibitors (PDF) だけで、1 つの session を形成する発表もみられた (Table 4)。このように ICAAC 発表内容からわかるようにゲノム研究を活用し、新規の創薬標的を見出す試みは今なお継続されている。

細菌のゲノム解析を行い、さらにそれらの遺伝子の機能を解明し、それらの中にこれまで発見されなかった新規でかつ細菌の生育上重要な機能を担う遺伝子ならびに同遺伝子産物に作用する化合物をスクリーニングするこ

Table 2. List of reports on new antimicrobial agents and novel targets presented in 42nd ICAAC

San Diego, California, September, 27-30, 2002

Category	Present. No.	Compound	Content	Source
New antimicrobial agents	718	BB-2948, 85377, 85384	Transglycosylase and TPase inhibitor	AstraZeneca UK
Novel Targets and Novel in Antimicrobial Drug Discovery I	719		Mra Y inhibitor	AstraZeneca UK
	720		TPase inhibitor, HTS	AstraZeneca UK
	721		Mra Y, Mur G, PBP1b	Aventis Pharmaceutical, France
	722		Mra Y, Mur G	Aventis Pharmaceutical, France
	723		Mra Y, Mur G, PBP1b	Aventis Pharmaceutical, France
	724		Mra Y, Mur G, PBP	Aventis Pharmaceutical, France
	725		Cpx AR 二成分制御系	ARPIDA
	726		Phosphoenolpyruvate phosphotransfer system	ARPIDA
	727		Histidine Kinase	Quorex Pharmaceutical
	728		MexAB-OprM pump inhibitor	Daiichi Pharmaceutical
	729		RND Efflux pump inhibitor	University Hospital of Freiburg
	730		New technology	Proteomic Systems
	731		TMDH assay	Arrow Therapeutics
	732		mechanism of action, OER assay	Genome Therapeutic Corp USA
733-734		<i>B. subtilis</i> , mode of action	GPC Biotech Germany	
735		hem B mutant	Eli Lilly	
736		Ptrotein synthesis inhibitor	British Biotech Pharmaceu UK	
New antimicrobial agents	737		yeast two hybrid	Genome Therapeutic Corp USA
Novel Targets and Novel in Antimicrobial	738		deformylase	NewBiotics Inc, Inc USA

Table 3. List of reports on new antimicrobial agents and novel targets presented in 43rd ICAAC (1)

Chicago, Illinois, September, 14-17, 2003

Category	Present. No.	Compound	Content	Source
Assays and Screens for Discovery of Antimicrobial Agents	1,443		MOA by antisense RNA	Univ. Minnesota
	1,444		HTS for DNA/RNA metabolism	MLT Research
	1,445		ribonucleoprotein inhibitors	Message Pharmaceutical
	1,446		PDF inhibitors	Crystal Genomics, Inc., Korea
	1,447		DHFR inhibitors	Abbott
	1,448		<i>H. pylori</i> biotin carboxylase inhibitor	Crystal Genomics, Inc., Korea
	1,449		type I dehydroquinase inhibitors	Arrow Therapeutics
	1,450		YycFG inhibitors	Arpida
	1,451		ENR inhibitors	Crystal Genomics, Inc., Korea
	1,452		enol-ACP reductase inhibitors	Genome Therapeutics
	1,453		undecaprenyl pyrophosphatase synthesis inhibitors	Vicuron
	1,454-1,455		Mur G, Mra Y inhibitors	AstraZeneca India
	1,456		D-Ala-D-Ala biosynthesis inhibitors	Vicuron , Novartis
	1,457		SecA inhibitors	Arpida
	1,458		myeloperoxidase	Ricerca Bioscience
1,459		peroxidase	Cooper Health system	

Table 4. List of reports on new antimicrobial agents and novel targets presented in 43rd ICAAC (2)

Chicago, Illinois, September, 14-17, 2003

Category	Present. No.	Compound	Content	Source
Peptide Deformylase inhibitors	1,471	GS02-02, GS02-47, GS02-104, GS02-12 (NVP PDF-713)	PDF inhibitors	Hershey Med. Ctr.
	1,478	Succinate-proline Hydroxymates VRC4322, VRC4360, VRC4398	PDF inhibitors, PK	Novartis, Vicuron Pharmaceuticals (Versicor)
	1,479	VRC5749	PDF inhibitors	Vicuron Pharmaceuticals (Versicor)
	1,480	PDF10034, PDF10035	PDF inhibitors	Image Co., Korea
	1,481	BB-83698	PDF inhibitors	Genesoft Pharmaceuticals, British biotech Pharm.

とにより画期的な抗菌薬に到達することが期待される。

文 献

- 1) TIGR (<http://www.tigr.org/tdb/CMR/gmy/htmls/splash Page.html>)
- 2) Chandrakala B, Mehr U, Kaur P, et al: Assay for Inhibition of the Transglycosylase and Transpeptidase Activities of the Penicillin Binding Proteins. 27 ~ 30 (F-718) Brochure of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, 2002
- 3) Ji Y, Yin D, Fox B, et al: Identification of Antibiotic

Mechanism of Action by Screening *Staphylococcus aureus* Antisense RNA Library. 14 ~ 17(F-1443), Brochure of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2003

- 4) Bozdogan B, Esel D, Appelbaum P C: Activity of Oxazolidinones, DNA Nanobinders and Peptide Deformylase (PDF) Inhibitors against a Vancomycin Resistant *Staphylococcus aureus*(VRSA). 14 ~ 17(F-1471), Brochure of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2003

The research and development for antimicrobial agents in the post genome age

Shimaru Sasaki

Shionogi & Co. Ltd., Pharmaceutical Development Department,
5-12-4 Sagisu, Fukushima-ku, Osaka, Japan

The history of developing in discovery of antimicrobial agents in Japan started with the chemical studies and in vitro studies at first and then transited with the studies by genomic researches. The antimicrobial agents used clinically in Japan consist from β -lactam type, quinolone type, macrolide type, aminoglycoside type, glycopeptide type, streptogramin type, oxazolidinone type, and others. Among these type of antimicrobial agent, the drugs in which the developing in drug discovery continues still are mainly oral and injectable cepheems, oral and injectable carbapenems, oral and injectable quinolones and ketolides. In drug discovery by genomic researches, the essential genes for bacterial living are regarded as the target of drug discovery. In order to find the examples for the target of drug discovery by genomic research, we searched the reports in Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) held on 2002 and 2003. Among these reports, we could find many inhibitors of various steps that are essential for bacterial living. As the typical inhibitor, the peptide deformylase inhibitor (PDF) was observed and the exclusive session for PDF could be found.