

【総説】

抗菌薬開発の現状と展望

八木澤 守 正

日本抗生物質学術協議会*

(平成 16 年 11 月 1 日受付・平成 16 年 11 月 25 日受理)

ペニシリンが臨床使用され始めてからの 58 年間に、国内では累計で 238 成分の抗菌薬が臨床に導入されてきたが、世代交代・淘汰により、現在では 154 成分が用いられている。現用されている抗菌薬の主流は β ラクタム系薬の 65 成分であり、次いで、各種抗生物質が 25 成分、フルオロキノロン系薬などの合成抗菌薬が 24 成分という順になっている。

最近 20 年間の国内における抗菌薬の承認状況をみると、前半の 10 年間には多種多様な 46 成分が承認されていたが、後半の 10 年間には 19 成分に激減している。国内における抗菌薬開発の低迷が危惧されており、5 年先・10 年先の感染症の変貌に対応することが可能である新規抗菌薬の開発の必要性が唱えられている。

今日の医薬品の開発は国際的なハーモナイゼーションの流れの中で、世界同時開発が行われているが、抗菌薬も例外ではなく、日本で創製された新規物質が日米欧において同時期に臨床評価される場合が多い。しかしながら、アメリカにおける最近 10 年間の承認状況をみると、日本とは異なり、特定の耐性菌を対象とし適応が限定された狭域抗菌薬が優先的に承認される傾向が認められる。さらに、現在、日本で開発中の 10 成分の新規抗菌薬はカルバペネム系とフルオロキノロン系が主であるが、欧米ではグリコペプチド系やリファマイシン系抗菌薬の開発も活発であり、開発理念が相違しているように見受けられる。

抗菌薬開発に携わる企業も、日本では大手製薬会社に限られるが、アメリカにおいてはバイオフィーマと呼ばれる小規模な企業が独自の手法により、新規な作用機序を有する新規物質を創製し、目処がついた時点で大手製薬会社が本格的な開発に乗り出すという状況になっている。そのような新規物質は、アメリカ微生物学会主催の ICAAC 年次会議で評価されており、新規抗菌薬の開発動向に関して、同会議で得られる情報は極めて多い。

Key words: antibacterial agent, development, approval

抗菌薬開発の歴史的な流れ

ペニシリンが国内の臨床において使用され始めた 1946 年から現在までの約 60 年間に、累計で 238 成分の抗菌薬が使用されてきた。それら抗菌薬の臨床導入の経緯を 10 年ごとに区切り Fig. 1 に示すが、日本における抗菌薬の主流が常に β ラクタム系薬であったことが一目瞭然である。累計で 95 成分に達しており、全体の 40% を占めているが、特に 1976 年から 1995 年の 20 年間には 60 成分もの新規 β ラクタム系薬が臨床に導入され、日本は世界に冠たる β ラクタム先進国と目されるようになったのである。

一方、数こそ 40 成分ほどであるが、各種抗生物質と合成抗菌薬も抗菌剤化学療法を支えてきたことが読み取れる。前者には、古くは chloramphenicol, tetracycline, colistin など、最近では mupirocin や teicoplanin が含まれており、後者には、古くはサルファ薬、ニトロフラン系やオールドキノロン系

抗菌薬などがあり、新しくはフルオロキノロン系抗菌薬やオキサゾリジノン系の linezolid がある。また、マクロライド系薬とアミノグリコシド系薬は、それぞれ累計で 20 成分ほどではありながらも、これらも緩徐に増加してきたことが認められる。

現在の臨床で使用されている抗菌薬のプロトタイプと呼ぶことができるような、多くの優れた抗菌薬が、1975 年までの 30 年間に登場しており、特に 1960 年までの 15 年間は“天然抗生物質探索研究の黄金時代”と呼ばれるように、 β ラクタム系、アミノグリコシド系、マクロライド系、ペプチド系、テトラサイクリン系などの基本骨格が出揃った時期であった。1960 年からの 5 年間は“半合成抗生物質の幕開け”と呼べる時期であり、天然抗生物質の弱点や欠点を補うような化学修飾が施された半合成ペニシリンや半合成セファロスポリンが登場している。合成抗菌薬も、従来のサルファ剤に加えて、キ

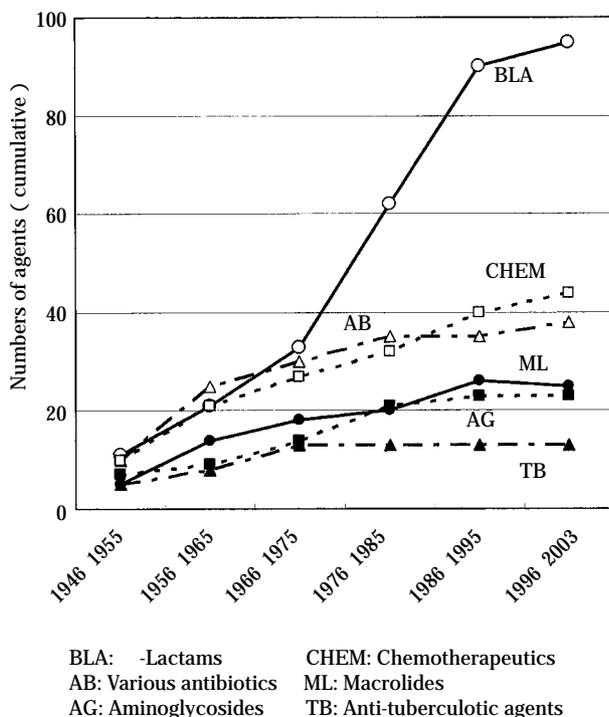
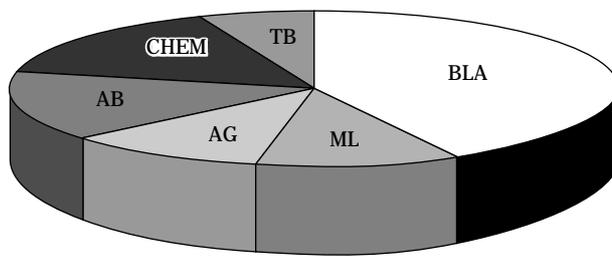


Fig. 1. Transition of antibacterial agents introduced into clinics in Japan

ノロン系薬の端緒となった nalidixic acid が臨床使用され始めており、尿路感染症や腸管感染症の治療に重用されていた。

抗生物質の化学修飾の目的はおおむね下記の6つの事項に大別できるが、それぞれ例示するような改良型抗生物質が実用化されている(括弧内は臨床に導入された年を示す)。

- ① 抗菌力の強化: tetracycline (1957年)の4位の置換基であるジメチルアミノ基を、さらに1分子、7位にも導入した minocycline (1971年)の抗菌力は4倍程度増強されている。
- ② 抗菌スペクトルの拡大: いわゆる第1世代セフェム系 cephalothin (1966年)から第3世代の cefotaxime (1981年)に至るまで、主としてグラム陰性桿菌に対するスペクトルが拡大されている。
- ③ 耐性機序の回避: kanamycin (1958年) 耐性菌の耐性機序の解明に基づいて、その機序の基質にならない dibekacin (1975年)や amikacin (1977年)が創製されている。
- ④ 安定性の付与: erythromycin (1953年)の6位の水酸基をメトキシ基に置換した clarithromycin (1991年)は、経口投与時の胃酸による分解に対して著しく安定化されている。
- ⑤ 体内動態の改善: 同じく clarithromycin を挙げるができるが、経口投与時の安定化の結果、良好な吸収に伴う高い組織内濃度や尿中排泄が得られるような改良がなされている。
- ⑥ 副作用の軽減: ampicillin の経口吸収性を改善する目的でカルボン酸をエステル化した誘導体が実用化されて



BLA: β -Lactams
 AG: Aminoglycosides
 CHEM: Chemotherapeutics
 ML: Macrolides
 AB: Various antibiotics
 TB: Anti-tuberculosic agents

Fig. 2. Composition of antibacterial agents currently used in Japan

いるが、消化管内で水解されて生じるアルデヒド体が消化器症状を起こす欠点があった。水解によりアルデヒド体を生じない lenampicillin は、副作用としての消化器症状が少ないことが評価されている。

細菌感染症に対する化学療法の基本であるプロトタイプの抗菌薬から、化学修飾の手法により、時代が要求する新規抗菌薬が創製されるようになったのであるが、優れた新規抗菌薬が臨床に導入されるのに伴って、弱点や欠点がある古いタイプの抗菌薬は消えていかざるをえなくなり、この58年間に徐々に世代交代がなされ、今までに84成分の抗菌薬が製造中止となっている。そのような世代交代・淘汰が行われてきた結果として、現在の臨床の現場では154成分の抗菌薬が使用されているが、それら抗菌薬の系統別の構成比をFig. 2に示した。

その主流は β ラクタム系薬であり、42%に相当する65成分が現用されているが、それに次いで各種抗生物質25成分、フルオロキノロン系薬を主とする合成抗菌薬24成分の順になっている。マクロライド系薬が17成分、アミノグリコシド系薬が16成分であり、それぞれが約10%の構成比を占めている。

I. 抗菌薬承認の最近20年間の動向

抗菌薬開発の動向を解析するため、1984年以後の20年間に国内で承認された抗感染薬をリストアップして、前期の10年間と後期の10年間を比較したところ、Fig. 3およびFig. 4に示すように、大きな相違が認められた。

「抗感染薬」という用語は一般的ではないかも知れないが、抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬および抗寄生虫薬の総称として便利な用語である。広義の「抗感染薬」にはワクチンや特定の病原体に対するモノクローナル抗体などが含まれるが、本総説では、一般に用いられている「抗菌薬」と同様に、病原体の生育を抑える低分子の化合物に限定して用いている。

前期(1984年から1993年)には、年次による多寡の差はあるが、合計で66成分の抗感染薬が承認されており、その70%に相当する46成分までが抗菌薬であった。そ

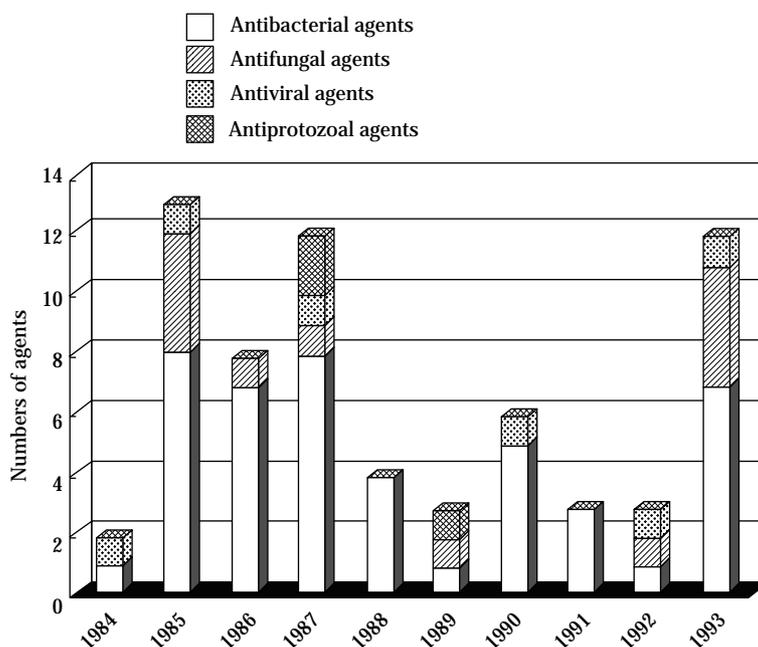


Fig. 3. Approval of anti-infective agents in Japan
[1984-1993; Total 66 agents]

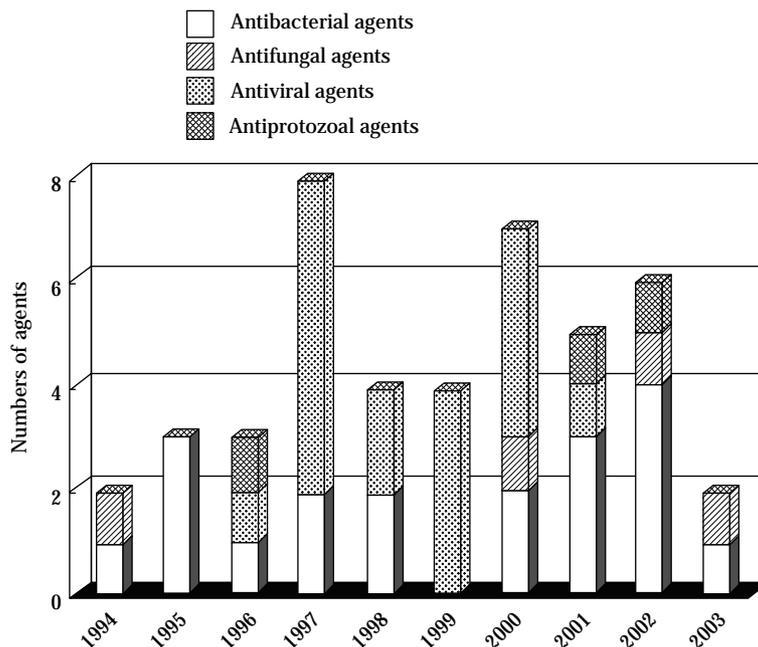


Fig. 4. Approval of anti-infective agents in Japan
[1994-2003; Total 44 agents]

の内訳は、 β ラクタム系薬が27成分、フルオロキノロン系薬が10成分で主であったが、同じ β ラクタム系でもモノバクタム骨格のaztreonamやカルバペネム骨格のimipenemが登場しており多様性に富んでいた。さらに、アミノグリコシド系のarbekacinや、一般にニューマクロライドと呼ばれるclarithromycinとroxithromycinも承認されており、この10年間は抗菌薬の種類も数も著し

く増加した華やかな時期であった。一方、抗真菌薬も12成分が承認されており充実した時期であったが、抗ウイルス薬は5成分が承認されただけであった。

ところが、1994年からの後期の10年間に承認された抗感染薬は、前期の3分の2に相当する44成分だけであり、特に抗菌薬の承認成分数は前期の60%減である19成分(全抗感染薬の43%相当)に激減している。本学会

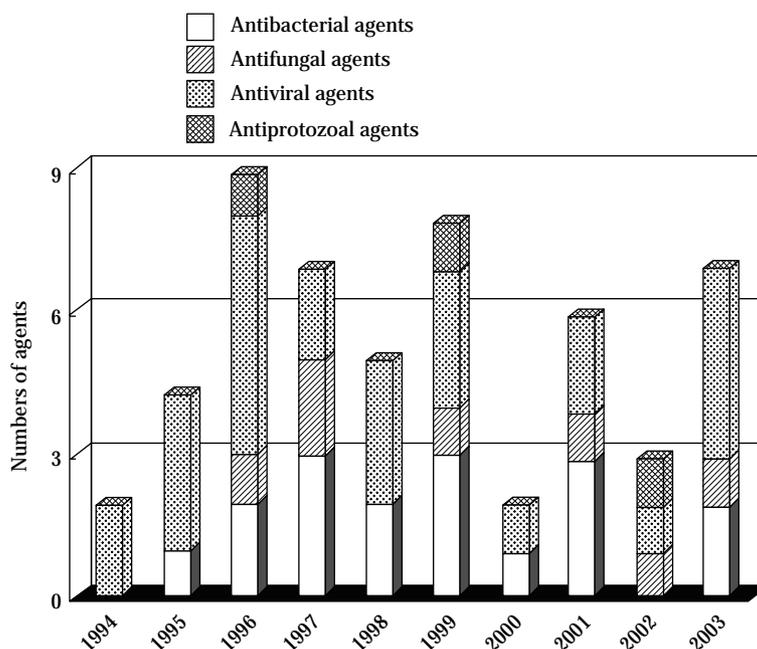


Fig. 5. Approval of anti-infective agents in the USA
[1994-2003; Total 53 agents]

でも繰り返し論議されているように、抗菌薬の開発は極めて深刻な状況であり、低迷の時代を迎えたといえるのである。その背景として、1998年に新GCPが施行されて、抗菌薬の治験を順調に進めることが難しくなったことや、既存の抗菌薬に対する新規抗菌薬の優位性を臨床的に示すことが求められるようになったことが挙げられている。本学会でも、臨床試験委員会を設置したり、プロトコルのひな型やインフォームド・コンセント取得のための説明文書のひな型の作成を行ったりしているが、抗菌薬治験の推進は極めて厳しい状況にあるといわざるをえないのである。

一方、この10年間には抗真菌薬の承認も前期の3分の1に当たる4成分に激減しているが、それに反して、抗ウイルス薬は前期の3.6倍で全抗感染薬の41%に相当する18成分が承認されている。そして、それら抗ウイルス薬のうちの13成分(72%)までが、HIV感染・エイズの治療薬であるという、特殊な状況であった。

このような抗感染薬の承認状況が日本固有の傾向であるか否かに疑問をもち、アメリカにおける最近10年間の状況を調査したところ、Fig. 5に示すように日本と同様な傾向が認められた。アメリカでは、日本よりも9成分多い53成分の抗感染薬が承認されているが、抗菌薬は日本とほぼ同数の17成分(構成比32%)、抗真菌薬は3成分多い7成分であるのに対して、抗ウイルス薬が26成分で全抗感染薬の49%に達している。そして、それら抗ウイルス薬のうちの17成分(65%)までがHIV感染・エイズの治療薬であった。アメリカにおけるHIV感染者数は約200万人と言われており、抗HIV薬の開発が活発であ

ることは納得することができる。

そこで、日本では19成分、アメリカでは17成分が承認されている抗菌薬の内容を比較してみたところ、極めて大きな相違があることに驚かされた。日米の比較をFig. 6に図示するが、日本では19成分中の9成分(47%相当)がβラクタム系薬であり、4成分(21%相当)がフルオロキノロン系薬であるのに比して、アメリカでは17成分中の9成分(53%相当)までがフルオロキノロン系薬であり、βラクタム系薬は3成分(18%)であって、両者の構成比がまったく逆であった。そして、アメリカで承認されたフルオロキノロン系薬のうちの4成分は、日本では開発を断念した薬剤であった。1980年代半ばのアメリカではフルオロキノロン系薬の臨床使用に極めて慎重であり、最初のnorfloxacinは比較的短時間に承認されたが、2番目のofloxacin以後はFDAにおける承認審査に極めて長時間がかかっていた。そのアメリカにおいて、新規フルオロキノロン系薬が次々と承認されている状況は、日本において同系の薬剤が承認され難くなっている状況と逆であり、両国の審査機関の抗菌薬に対する考え方が相違していることが推測された。

国際的な医薬品開発を推進するために、ICHの枠組みにおける協調と同意がなされているが、このような抗菌薬承認における日米の相違をどのように考えればよいのか、長年にわたって欧米に新規抗菌薬を導出してきたわが国の製薬業界においては、掘り下げた検討が必要であると思われる。

II. 日米における抗菌薬開発の相違点

日米における抗菌薬の開発意図および承認内容を比較

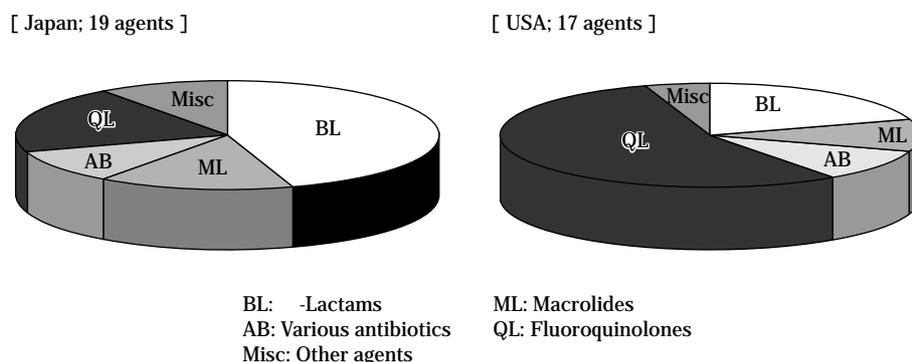


Fig. 6. Comparison of approved antibacterial agents between Japan and the USA [1994 2003]

し、その相違点を考察してみたところ、日本においては臨床使用の実態を反映して、広範な臨床適応を目的とする開発が行われているのに対して、アメリカでは、耐性菌の蔓延を懸念して、極めて限られた適応しか認められないために、限定した開発が行われていることが推定された。

アメリカにおいては、1998年からのFDA改革の一環として、特徴があり有用性が高い新規医薬品を優先的に承認審査するシステムが稼働しており、抗菌薬に関しては、適応がMRSAやVREなどの特定の耐性菌による感染症に限定される場合は、優先審査の対象となりうるとされている。その逆に、FDAはカルバペネム系薬やフルオロキノロン系薬のように適応が広範囲な抗菌薬は耐性菌を顕在化させやすいという理由に基づき、新規開発を推奨しないということをアナウンスしている。実際に、1999年に承認されたdalfopristin/quinupristin、2000年に承認されたlinezolidや2003年に承認されたdaptomycinは優先審査の対象とされ、非常に狭い承認適応ながら、早期に承認を受けている。

アメリカにおける医療機関への医薬品の供給システムは、日本のように医療機関が採用した品目・銘柄を常備しているシステムとは異なり、治療に必要な医薬品を販売会社に発注すれば迅速な配送を受けることができるようになっている。それゆえ、かなり希少な疾患であっても、適切な医薬品を治療に必要な数量だけ入手できることになり、例えばMRSA院内感染の発生があれば、その時期に限り、特定の抗MRSA薬を処方できるのである。承認適応が限定されている抗菌薬であっても、一定地域内に供給基点があれば、周辺の医療機関では院内在庫が無くても、処方が可能であるというシステムになっている。例えばdaptomycinの承認適応は、黄色ブドウ球菌(MRSAを含む)、化膿レンサ球菌および他の2種のレンサ球菌、*Enterococcus faecalis*(vancomycin感性菌に限る)による複雑性皮膚・皮膚組織感染症に限定されているので、日本においては医療機関が採用を躊躇すると想

像されるが、アメリカにおいては使用頻度が上昇していると伝えられている。

国内で最も新しく承認されたケトライド系のtelithromycinは、アメリカでも6カ月遅れで承認されているが、その承認適応を日米で比較してみると、いくつかの相違が認められる。アメリカでは肺炎、慢性気管支炎の急性増悪および急性細菌性副鼻腔炎の3疾患が認められているだけであるが、日本では上気道感染症である扁桃炎および咽頭・喉頭炎、下気道感染症である急性気管支炎と口腔外科領域の歯周組織炎、歯冠周囲炎および顎炎も承認適応とされており、汎用性が高い。また、同薬の最大の特徴とされる、ペニシリン耐性およびマクロライド耐性の肺炎球菌に対する優れた活性については、日本ではすべての適応疾患において対象菌種とされているが、アメリカにおいては肺炎のみの適応菌種とされており、慢性気管支炎の急性増悪では感性菌に限定されている。アメリカにおいても耐性肺炎球菌の問題は深刻であるが、抗菌薬の使用頻度が高い上気道感染症に対しては、既存のβラクタマーゼ阻害薬配合のペニシリン系の使用を推奨しており、ケトライド系を将来の耐性菌対策として温存しておこうという意図があるように思われる。さらに、同薬は日本で最初にレジオネラ属が適応菌種として認められた抗菌薬であるが、アメリカにおいては、レジオネラには既存のマクロライド系薬で対応が可能であるという考え方に基づくためか、適応菌種とはされていない。

同様な解析を、カルバペネム系薬、フルオロキノロン系薬について行ってみると、日米の抗菌薬に関する開発意図および承認内容の相違が浮き彫りになり、一概に国際的なハーモナイゼーションとか、外国臨床試験データのブリッジング・スタディーによる利用という事柄が容易であると考えすることはできないと思われた。具体的に述べるならば、アメリカで2002年に承認されたカルバペネム系薬のertapenemの適応菌種と適応疾患は、日本では考えられないほど狭いものであって、グラム陽性球菌

Table 1. New antibacterial agents currently under development in Japan

Class	Agent	Formula	Phase	Company
Carbapenem	Doripenem (S-4661)	Parenteral	NDA	Shionogi
	ME1036 (CP5609)	Parenteral	P-II	Meiji Seika
	CS-023 (R-115685)	Parenteral	P-I	Sankyo
	ME1211 (L-084)	Oral	P-II	Meiji Seika
Fluoroquinolone	Moxifloxacin (Bay 12-8039)	Oral	NDA	Bayer
	Sitafloxacin (DU-6859a)	Oral	P-III	Daiichi
	Garenoxacin (T-3811E)	Oral	P-III	Toyama Chemical
		Parenteral	P-I	
DX-619	Parenteral	P-I	Daiichi	
Tetracycline	Tigecycline	Parenteral	P-I	Wyeth

NDA: New Drug Application

や嫌気性菌はある程度カバーされているものの、グラム陰性桿菌はインフルエンザ菌、大腸菌および肺炎桿菌に限定されており、適応疾患は複雑性腹腔内感染症、複雑性皮膚・皮膚組織感染症、市中肺炎、複雑性尿路感染症などの限定が加えられている。フルオロキノロン系薬ではいっそう極端であり、いわゆるレスピラトリーキノロンの gemifloxacin (2003年承認) では、適応疾患は市中肺炎と慢性気管支炎の急性増悪に限定されており、適応菌種も呼吸器感染症の典型的な起炎菌に限られている。臨床適応が狭い抗菌薬の市場性・汎用性は、当然のことながら低いこととなり、そのような抗菌薬以外はFDAの承認を受けることが難しいという状況下では、大手製薬企業（いわゆるメガファーマ）の抗菌薬開発に対する意欲は低下することとなり、アメリカの感染症専門家からは、5年後・10年後に感染症が変貌する局面に対応すべき新規抗菌薬が開発されていない現状を危惧する意見が多数発せられている。

III. 日本と欧米における抗菌薬開発の現状

国内における新規抗菌薬の臨床試験の遂行状況を俯瞰してみた。本学会年次総会での教育講演の抄録を準備していた時点では、製薬企業7社が4系統の10成分の開発を進めていると記述したが、3カ月後の講演の時点では6社が2系統の8成分と訂正し、本総説を執筆している時点ではTable 1に7社が3系統の10成分を開発中であると記述するように、開発中止品目と新規開発品目とが入り替わり、時々刻々と変化しているのが現状である。そのような変化の様子をみても、最近の抗菌薬開発の難しさを知ることができる。

日本の医療機関における医薬品採用について上述したが、承認後の医療機関における採用を考慮するならば、当然のことながら適応が広範である抗菌薬が開発対象に選ばれることとなり、臨床的に特徴を示すことが求められることから、開発品目はカルバペネム系薬とフルオロキノロン系薬が中心にならざるをえないのである。すで

に臨床試験を終えて承認申請中であるものが2成分、臨床第2相（探索的試験）と第3相（検証的試験）の段階にあるものがそれぞれ2成分、第1相（臨床薬理試験）進行中のものが4成分という状況であり、数は少ないながらも次代を担う抗菌薬の開発は着実に進められているということができ、それら抗菌薬の順調な開発・承認を期待する次第である。

欧米における抗菌薬の開発状況を調査したところ、Table 2に示すように、日本の2倍以上の22成分が開発中であり、その種類は多様であって、臨床第2相～3相にあるものも多いことが認められた。特に、日本では開発が難しいと思われるグリコペプチド系/リポペプチド系が4成分あることや、まったく新規な作用機序であるペプチド脱ホルミル酵素阻害薬が開発されていることに興味もたれた。フルオロキノロン系も多くの成分が開発対象とされているが、いずれも特定の耐性菌に対する優れた活性を特徴としており、肺炎球菌の耐性化が起きがたいという特徴を主張している成分もある。

Table 2を概観すると、新規抗菌薬の開発を行っている企業は、いわゆるメガファーマは7社であり、他の10社はバイオフーマと呼ばれるような、小回りの効くベンチャー企業であることが特徴的である。従来、広範囲の承認適応の取得を目的とする開発には巨額な費用がかかり、臨床試験には長期間を要するが、FDAの優先審査を考慮して適応が狭い抗菌薬を開発するのであれば、資金力と人材・時間に限りがある小規模なバイオフーマでも、臨床開発を行うことが可能であることを物語っている。

アメリカにおける抗菌薬開発の状況を物語る実例の一つとして、Wyeth社が開発中の tigecycline の悲劇を挙げることができる。FDAが臨床試験に関して極端な方針変更を行ったゆえの混乱であり、有力紙である Washington Times や Wall Street Journal が“FDAはアメリカ市民を殺すのか”というような激しい論評を加えている。Wyeth

Table 2. New antibacterial agents currently under development in the USA and Europe

Class	Agent (phase; company)
Cephem	BAL5788 (P-II; Basilea) RWJ-54428 (P-I; Johnson & Johnson) PPI-0903 (P-I; Peninsula)
Carbapenem	Doripenem (P-III; Peninsula) R-1558 (= CS023; P-I; Roche)
Macrolide	OPT-80 (P-I; Optimer)
Streptogramin	XRP2868 (P-I; Aventis)
Tetracycline	Tigecycline (P-III; Wyeth-Ayerst) BAY 73-6944 (= PTK0796; P-I; Bayer)
Glycopeptide / Lipopeptide	Oritavancin (NDA; InterMune) Dalbavancin (P-II; Vicuron) Telavancin (P-II; Theravance) Ramoplanin (P-III; Genome Therapeutics)
Rifamycin	Rifalazil (P-II; ActiBiotics)
Fluoroquinolone	Sitafloxacin (P-III; Daiichi) Garenoxacin (P-III; Schering) ABT-492 (=WQ-3034; P-II; Abbott) AVE-6971 (P-I; Aventis) DX-619 (P-I; Daiichi)
Peptide deformylase inhibitor	LMB415 (P-I; Novartis)
Dehydrofolate reductase inhibitor	Iclaprim (P-II; Arpida)
-Lactamase inhibitor	AM-112 (P-I; Amura)

社は、FDA と相談のうえで、minocycline の改良型であり、MRSA や VRE を含む各種耐性菌に有効性が期待できる tigecycline の開発を行ってきたが、その臨床適応は広範なものになることを予測して、優先審査を選択せずに、通常の標準的な審査を選択した。臨床試験が進み、第3相試験として複雑性皮膚・皮膚組織感染症と複雑性腹腔内感染症の2件の比較試験成績を得たあとの2002年5月に、3件目で最後の比較試験の施行についてFDAとの相談を行ったが、FDAでは2001年に注射薬の臨床試験に関するルールを変更しており、Wyeth社が考えていた4,000症例規模の試験成績では不足であり、さらに4,000症例を加えた8,000症例の治験成績の提出を求めたのである。Wyeth社は、FDAの求める規模の臨床試験を遂行するために要する経費と、tigecyclineの上市後の収益とのバランスを危ぶみ開発を一時中断したが、その後、方針が二転・三転し、2004年初旬より開発を再開した。同薬の追加的な臨床試験はTable 3に示すような4件の比較試験と1件のオープン試験であるが、短期間に多数の症例を集めるために、同社の国際的な開発力を全面的に活用して、例えば新規に着手した市中肺炎の入院症例における試験では、アメリカ国内17州の25施設に加えて欧州14カ国の39施設において治験を進めているという状況である。

アメリカの製薬企業の連合体であるPhRMAは、医薬

品の開発に要する期間が、この30年間に平均で6年半から15年に延び、治験の期間は2年8カ月から6年になり、開発経費は6.5倍になっていることを懸念している。アメリカの感染症学会IDSAの発表によると、大手製薬企業15社へのアンケート調査の結果、それら企業が開発している全医薬品の400成分のうち、抗菌薬はわずか5成分しか無かったとされている。さらに、従来は抗菌薬開発の中心であったBristol-Myers Squibb社やEli Lilly社が同領域から撤退したと回答し、Abbott社は開発を続けるが新規抗菌薬の探索研究は中止したと回答したとのことである。上記のWyeth社も、抗菌薬関係の研究者を80人から15人に削減したと回答している。IDSA会長のBartlett教授が記者会見で警告するなど、将来の感染症の変貌に備えて、新規抗菌薬の研究開発を継続すべき大手製薬企業のインセンティブを削ぐような、規制当局の過剰な要求に対するアメリカの産学からの反発は、かなり大きいようである。

IV. 今後の開発対象とされる新規抗菌薬

すでに臨床開発の段階に入っている抗菌薬は、国内では10成分、国外では22成分(国内と重複する6成分を含む)あることを上述した。次に、5~6年後には臨床開発の候補となる可能性がある新規抗菌薬の研究について概観したところ、予想以上に活発であることが認められた。

Table 3. Ongoing clinical trials of tigecycline

Subject	Trial	Comparator	Study site
Community acquired pneumonia; hospitalized cases	Randomized, double-blind	Parenteral levofloxacin	USA: 25 hospitals in 17 States Europe: 39 hospitals in 14 countries
Nosocomial pneumonia	Randomized, double-blind	Imipenem/cilastatin	USA: 23 hospitals in 13 States
Serious infections caused by MRSA and VRE	Randomized, double-blind	Vancomycin or linezolid	USA: 30 hospitals in 18 States
Complicated intra-abdominal infections	Randomized, double-blind	Imipenem/cilastatin	USA: 38 hospitals in 25 States Canada and Central/South America: 26 hospitals in 7 countries
Serious infections caused by resistant Gram-negative bacteria	Open-label, non-comparative	None	USA: 25 hospitals in 17 States

Table 4. New antibacterial agents presented at the ICAAC during recent 5 years

	1999 ^{a)}	2000	2001	2002	2003	Total	Average/year
-Lactams	19	19	7	8	12	65	13.0
Macrolides	8	3	7	6	18	42	8.4
Peptides	5	3	8	8	7	31	6.2
Miscellaneous antibiotics	14	4	5	7	3	33	6.6
Pyridone carboxylates	20	4	5	1	9	39	7.8
Oxazolidinones	11	11	11	23	10	66	13.2
Miscellaneous antibacterials	23	23	3	13	14	76	15.2

New antibacterial agents: those of pre-IND (investigational new drug application)

ICAAC: Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy

^{a)} The numbers include those presented in previous years.

新規抗菌薬となると、どうしてもアメリカ微生物学会 (ASM) 主催の Interscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy (ICAAC) における発表を引用せざるをえない。ICAAC は、1960 年代初頭より新規抗菌薬の国際的なデビューの舞台になっており、日本オリジンの cefazolin や piperacillin など同会議で高い評価を受け、世界に雄飛したものである。特に 1980 年代以後は ICAAC における評価を受けずに実用化された抗菌薬はないといえることができるほどであり、1981~1990 年に発表されたセフェム系薬とフルオロキノロン系薬のうち実用化されたものが 38 成分にも達している。

最近、アメリカの小規模なバイオフィーマがユニークな探索手法を用いて創製した新規物質の発表が増加しているが、*in vitro* 抗菌力のデータ公表に留まっている場合が多く、初報だけで終わってしまう物質があるので評価が難しくなっている。しかしながら、例えば Vicuron 社のペプチド脱ホルミル酵素阻害薬 LBM 415 がメガ

ファーマの Novartis 社により開発されたり、Paratek 社のテトラサイクリン系の PKT0796 が Bayer 社の開発品目に加えられたりしているため、抗菌薬の開発動向を把握するうえではバイオフィーマからの発表にも留意する必要がある。

最近 5 年間の ICAAC における新規抗菌薬の発表の動向を Table 4 に示した。系統別にみると、この 5 年間に β ラクタム系は平均して毎年 13 物質ほどの発表があり相変わらず研究開発の対象であることが認められるが、フルオロキノロン系などのピリドンカルボン酸系は 8 物質ほどに留まっている。一方、linezolid の後継を目指すオキサゾリジノン系は 2002 年に多数の新規物質が発表されたこともあり、平均で 13 物質ほどであった。最も数が多い各種抗菌薬とは、主としてバイオフィーマからの発表であるが、ゲノム創薬手法や分子遺伝学的手法を用いて新しい作用標的を設定し、Chemical Library 中にリード化合物を探索して、ヒットした化合物の多種多様な誘導

体を Combinatorial Chemistry 技法で合成し、得られた多数の化合物を High Throughput Screening 技法で評価することにより、選択されたオプティマイズド化合物が発表されている場合が多い。例えば、細菌細胞壁合成の阻害物質であっても、その作用標的が Mur A や Mra Y などの特定の遺伝子産物であったり、タンパク合成系阻害では特定の t-RNA 合成酵素を標的にするような探索系が採用されている。アセチル CoA 合成経路やアシル合成経路を阻害する物質などの発表が増加しているが、中には、細菌細胞が苛酷な条件下に生存するために必要な遺伝子産物を阻害する物質の探索なども発表されている。

そのような新規標的の解明と新規阻害薬の探索は極めて興味深いものであるが、得られた新規物質を抗菌薬として実用化するまでの道程は極めて長いものであり、通常の病原細菌や耐性菌に対する抗菌薬の探索・評価に関しては従来の手法を採用するほうが効率的であるように思われる。ゲノム創薬手法による探索・評価が有用であるのは、従来の手法では十分な成果が得られていないような菌種を対象とする場合であり、例えば多剤耐性緑膿菌や多剤耐性結核菌が挙げられるし、MRSA や BLNAR 型の耐性インフルエンザ菌を挙げてもよいかもしれない。探索研究における標的分子が限定されているので、得られる新規物質は作用対象が極めて狭くなり、対象外の微生物には影響を与えないようなテーラーメイドの抗菌薬になる可能性がある。また、バイオテロで問題になった炭疽菌のように、感染力が強く致死的な感染症を起因する病原体は、実験室で取り扱う材料として危険であるので、無細胞系のゲノム創薬手法が有用な領域であると考えられる。

一方、開発候補となるような新規物質が選定され、その作用機序の解明や安全性の確認を行う段階に至れば、ゲノム創薬手法は有効に活用することができる。例えば、薬物相互作用や遺伝毒性の検討においては、時間を節約し、無駄に実験動物を殺すことなく、再現性の高い実験成績が得られるので、多数の既知抗菌薬との比較なども容易に行えることと思われる。安全性の検討は、抗菌薬独自の問題ではなく、他の医薬品と共通するので、ファーマコゲノミクスやファーマコジェネティクス領域の進展に留意しておく必要があると思われる。

V. 結 語

現在、国内では 154 成分の抗菌薬が臨床で使用されており、耐性菌による院内感染などの問題はありながらも、日常の感染症に対する一応の対応は可能な状況にある。しかしながら、国内の死亡統計によれば肺炎が死亡原因の 4 位であり、年間の死亡者総数約 98 万人の 9% に相当する約 8 万 7 千人が肺炎で死亡していると報じられている。日本人の平均寿命は女性が 85 歳を超え、男性も 78 歳を超えており、高齢者における複雑な感染症が増加している。臨床において特定の抗菌薬が大量に使用されるならば、耐性菌が顕在化することは常識となっており、院内感染の起炎菌としての MRSA や市中感染の起炎菌としての PRSP の蔓延は、治療に用いる抗菌薬の選択を難しくしている。新興感染症・再興感染症という用語が使われ始めてから 10 年近くになるが、感染症の様相は常に変貌していると考えなければならない。

そのような状況において、5 年後・10 年後の細菌感染症に対応可能な新規抗菌薬が備えられているか、国内外で開発されつつある抗菌薬を調査し、近い将来に開発候補になる可能性がある新規物質を概観してみた。欧米と日本では、臨床サイドの求める抗菌薬の種類・特徴が異なり、承認について規制当局が求める要件も異なることが認められたが、効果と安全性に優れる新規抗菌薬は国内においても欧米においても、相応の評価を受けていることが理解できた。新規抗菌薬を日米欧で同時に開発することも一般的になり、貴重な臨床データを人類共通の資源として、海外データを利用する方法も確立されつつある。優れた新規抗菌薬が 1 日でも早く臨床に供給されるための、グローバルな調和と協力が進むことを強く望む次第である。

謝 辞

本総説は、第 52 回日本化学療法学会総会（平成 16 年 6 月；沖縄県宜野湾市）の教育講演の内容を補足しまとめたものであり、同講演の機会を与えていただいた斎藤厚総会長に深く感謝する。講演を司会された砂川慶介教授には準備にあたり貴重な助言をいただき、本学会の柴孝也理事長には講演内容を総説にまとめて本誌に投稿することを示唆していただいた。稿を終えるにあたり、深く感謝する次第である。

Status and prospects for antibacterial agent development

Morimasa Yagisawa

Japan Antibiotics Research Association,
2-20-8 Kamiosaki, Shinagawa-ku, Tokyo, Japan

In the 58 years since penicillin was clinically introduced, 238 antibacterial agents have been used in Japan. Through the alternation of generation and selection, 154 are available today. The majority of current agents are 65 β -lactams and 24 synthetic chemotherapeutics including fluoroquinolones.

Taking a general view of approval of antibacterial agents during the last 2 decades, 46 of different classes were approved in the first decade but only 19 of limited classes in the second. Such low activity suggests the need to develop novel antibacterial agents with potential for coping with the alteration of infectious diseases within 5-10 years.

Current development of medicinal products including antibacterial agents is conducted globally, simultaneously, and cooperatively. Novel agents created in Japan are often evaluated simultaneously in clinics in Japan, the US and Europe. Unlike Japan, however, the approval of agents in the US in last 10 years is recognized to be preferred to those possessing activity against defined resistant bacteria and being applied to a narrow spectrum of infectious diseases. Philosophies on development of antibacterial agents differ in Japan and the west, i.e., carbapenems and fluoroquinolones dominate over those under development in Japan, while glycopeptide, rifamycin, and others are extensively developed in the US and Europe.

Industries involved in the development of antibacterial agents also differ, i.e., are limited to megapharma firms in Japan but, in the US, small industries called biopharma are creating novel agents with novel mechanism of action under unique approaches. The US megapharm firms may take them to clinical development when they have completed their preliminary evaluation. Such novel agents have been evaluated at ICAAC annual meetings sponsored by the American Society for Microbiology, and a great deal of information the trends in development of antibacterial agents is available at the conference.