

【総 説】

抗菌薬を概観する：過去，現在，そしてこれから

八木澤 守 正

慶應義塾大学薬学部医薬品開発規制科学講座*

(平成 28 年 10 月 18 日受付・平成 28 年 11 月 17 日受理)

国際的な脅威となる耐性菌感染症に有効な新規抗菌薬の開発を促すため、日本化学療法学会に「創薬促進検討委員会」が設置され、学・官・産の緊密な協力体制の下に推進策を検討している。わが国は、1980 年代～90 年代には新規抗菌薬を世界に供給する主導的な立場であったが、世界的な抗菌薬開発の停滞のなかで主要な製薬企業が抗菌薬の研究開発からこぞって退いており、耐性菌に有効な新規抗菌薬の開発は望めない状況にある。そのような停滞状況を打破するため、わが国の政府は感染症対策関係閣僚会議を設置し、2016 年 4 月には「薬剤耐性対策アクションプラン」を公表して多様な政策を具体化し始めている。

一方、北里研究所の大村智栄誉教授が感染症に対する天然抗微生物薬の研究開発により 2015 年度のノーベル生理学・医学賞を受賞したことを契機として、国内には再び新規抗菌薬を創製する機運が高まりつつある。本総説では、わが国の抗菌薬発展の歴史的背景と抗菌薬の現状を概観し、欧米各国の現状と施策を解析して、将来の抗菌薬開発に向けてのわが国の動向を論じている。

Key words: antibacterial agent, antimicrobial resistance, multidrug resistance

I. 新規抗菌薬の開発を促進するために

日本化学療法学会は、国際的に脅威となる耐性菌に対して有効な新規抗菌薬の研究開発を活性化するために、「創薬促進検討委員会（創薬委員会）」¹⁾を設置し、関係官庁および製薬業界の協力を得て啓発活動を行っている。

同委員会の設置は、国内において多剤耐性アシネトバクターによる院内感染が深刻化したことに関して、2010 年 10 月に感染症関連の四学会〔日本化学療法学会、日本感染症学会、日本環境感染学会および日本臨床微生物学会〕の理事長が連名で、「多剤耐性アシネトバクター感染症に関する四学会からの提言」²⁾を公表した折に、その提言のなかに「新しい治療薬の研究開発を促進する仕組み作りが必要」と記述したことが契機となっている。

四学会提言の具体化を模索していた日本化学療法学会では、2012 年 10 月の第 59 回東日本支部総会（日本感染症学会第 61 回東日本地方学術集会との合同学会）において、「抗菌薬開発アクションプラン 2012」と題するシンポジウムを催して、かつては世界の抗菌薬開発を主導していたわが国の創薬研究が再び活性化されることを促し、さらに第二弾として、2013 年 6 月の第 61 回総会（日本感染症学会第 87 回総会との合同学会）において「学会提言：抗菌薬創出 Action Plan 2013」と題するシンポジウムを催して、国内の学・官・産それぞれの領域における

取り組みと米国および欧州の現状について情報交換と討議を行い、その議論を基にして創薬委員会を立ち上げた。

現在の創薬委員会（館田一博委員長）は、日本化学療法学会の理事長、常務理事、理事、監事、幹事に加えて、厚生労働省、経済産業省、文部科学省の関連部局の幹部職員、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の創薬支援戦略部の幹部職員および関連製薬企業の研究開発担当者など、学・官・産すべての領域を網羅した総勢 32 名の委員から構成される常設の大きな委員会である。

一方、日本化学療法学会の創薬委員会設立と時期を同じくして、日本学術会議では G8 サミット各国および関係諸国のアカデミーと共同で「病原微生物の薬剤耐性問題：人類への脅威」³⁾を提言として取り纏め、2013 年 5 月 29 日に大西隆会長、春日文子副会長および岩本愛吉連携会員（当時は日本感染症学会理事長）が安倍晋三総理大臣に提言書を直接手渡し、同年 6 月に英国北アイルランドで開催される G8 サミットの参加国指導者との論議に供することを要望した。同提言中の一項目として、“製薬会社と、公的助成を得ている研究者とが協力の上、新規の抗微生物薬を開発することの奨励”が挙げられており、“製薬業界が新規抗生物質を迅速に開発できるよう、財政面及び規制面での対応策を盛り込んだ政策を確立す

*東京都港区芝公園 1-5-30

る必要がある”ことが述べられていた。

さらに、日本学術会議では2015年6月にドイツのSchloss Elmauで開催されたG7サミットに向けて、G7サミット各国のアカデミーと共同で「感染症と抗菌剤耐性：その脅威と対策」⁴⁾を提言として取り纏め、安倍総理大臣に直接手渡ししてサミットの参加国指導者との論議に供することを要望したが、その提言の第一番目の項目として、新しい抗菌薬の研究開発と生産の促進が挙げられていた。なお、2016年5月にわが国で開催された伊勢志摩G7サミットに向けての日本学術会議の提言のなかには、感染症と耐性菌に関する事項は含まれていなかったが、同サミットの閉会に際しての首脳宣言のなかでは、国際的なテロや移民問題および貿易自由化などの課題と並列で“薬剤耐性 (AMR) への対応を補強する”ことと“研究開発及びイノベーションを促進する”ことが挙げられており、従来の日本学術会議からの提言が取り上げられていた。

創薬委員会は、先の四学会に日本細菌学会および日本薬学会を加えて検討し、2014年5月に厚生労働大臣、文部科学大臣および経済産業大臣の三大臣に宛てた「新規抗菌薬の開発に向けた6学会提言：耐性菌の現状と抗菌薬開発の必要性を知っていただくために」⁵⁾を取り纏めて提出し、日本化学療法学会員に対しては、提言発表の背景と目的についてホームページを通じて広報するとともに、ファクト・シートを提示して具体的な解説を行った。さらに、2016年2月には、上記の6学会に日本医療薬学会および日本TDM学会の2学会を加え、上記の三大臣に宛てて「創薬促進検討委員会・抗微生物薬適正使用推進委員会提言第2弾」の表題の下に、新規抗菌薬の開発に向けた8学会提言「世界的協調の中で進められる耐性菌対策」⁶⁾を提出した。

安倍晋三総理大臣は、2013年5月に国際保健外交戦略を打ち出し、その概略をThe Lancetに公表⁷⁾した。さらに、2015年12月には、公衆衛生危機に対応する体制を構築する戦略として「国際的に脅威となる感染症対策の強化に関する基本方針」を策定したことを、再びThe Lancet誌に公表⁸⁾した。一国の首相が、自国の保健政策を世界的に権威がある医学雑誌The Lancetに公表したことに驚かされたが、第2回目の公表には2016年5月の伊勢志摩G7サミット、8月のアフリカ開発会議および9月のG7神戸保健大臣会合に向けてのわが国の国際保健政策が示されており、世界の健康維持に貢献するわが国政府の強い決意を示すものであった。

感染症対策にかかわる安倍総理大臣の熱心な取り組みは、政策会議として「国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議」を設置⁹⁾することにより具体化され、基本方針の取り纏め、基本計画の策定等が短時日のうちに進められ、2016年4月5日に開催された第4回関係閣僚会議において「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン」¹⁰⁾が

決定された。同アクションプランの原案の策定には有識者として創薬委員会の館田一博委員長も参画しており、プランのなかに薬剤耐性感染症を克服するための新規抗微生物薬の開発の促進が謳われている。

2016年9月に開催されたG7神戸保健大臣会合の閉会時に出された“神戸コミュニケ”¹¹⁾においては、薬剤耐性 (AMR) を世界規模の公衆衛生危機の一つとして捉えており、“新規抗微生物剤及び代替となる治療法・診断法の開発を促進するような医薬品承認のための規制協力を推進する努力”を歓迎することが述べられている。今こそ、世界の健康危機である薬剤耐性菌を克服するために、学・官・産が協力して耐性菌に有効な新規抗菌薬の創出に向けて邁進する絶好の機会に恵まれた時であると考えることができ、この順風を逃すならば、薬剤耐性菌という国際的な脅威がいつそう深刻化することになると思われる。

本総説の表題は、抗菌薬の「過去、現在、そしてこれから」であるが、緒論として、国際的な脅威となる耐性菌感染症に有効な抗菌薬の創製に向けての、現在の日本化学療法学会を中心とする学界と首相官邸を中心とする政界・官界の動きと国際的な動向を記述したが、それらの動向に加えて、現在の製薬業界の状況を考察するならば、抗菌薬の将来像を展望することが可能であると思われる。

一方、上述の新規抗菌薬の開発に向けた8学会提言では、その結びとして「多くの世界標準治療薬を生み出してきた創薬の歴史・知識・経験・リソースをどのように生かしていくのか」と述べられており、わが国の抗菌薬開発における独自の歴史を重んじることの必要性が唱えられている。温故知新の教えに従い、わが国の得意分野であった臨床のニーズに応える創薬技術を再び活性化するために、抗菌薬の過去の概観から記述することとする。

II. 抗菌薬の過去を概観する

わが国における抗菌薬の過去を顧みるには、1910年代の梅毒治療薬サルバルサン (Salvarsan[®]; 化合物名 arspenamene) の開発および臨床応用と、サルバルサン創製の18年前に遡るツベルクリンの臨床試験と国内製造の経緯という二つの象徴的な事柄を考察する必要があるが、それらの歴史は本総説に含めるには内容が豊富過ぎるので、別の総説として著述することとする。

1. わが国における抗菌薬の発展

サルバルサンに始まる抗菌薬のわが国における開発の経緯を、便宜的に11カテゴリーに分類してTable 1に示す。各抗菌薬が臨床に導入された年 (発売年) により表示しているが、サルバルサンが発売された1911年から1955年までは一括して示し、1956年以後は20年区切りで表示した。Fig. 1は、各カテゴリーの抗菌薬の臨床導入の動向を解析するため、発売された抗菌薬の累計数で経緯を表示している。

Table 1. Development of antibacterial agents in Japan

Period	1911-1955	1956-1975	1976-1995	1996-2015	Total
Penicillins	11	16	10	1	38
Cephems	0	6	40	2	48
Carbapenems and other β -lactams* ¹	0	0	8	5	13
Aminoglycosides	7	8	8	0	23
Macrolides and lincosamides	5	15	8	2	30
Tetracyclines	5	9	0	1	15
Peptides* ² and other antibiotics* ³	9	8	4	4	25
Sulfonamides	19	11	2	0	32
Pyridone carboxylates	0	2	12	6	20
Miscellaneous antibacterials* ⁴	10	4	0	2	16
Anti-TB* ⁵ and anti-HD* ⁶ drugs	11	14	0	3	28
Total	77	93	92	26	288

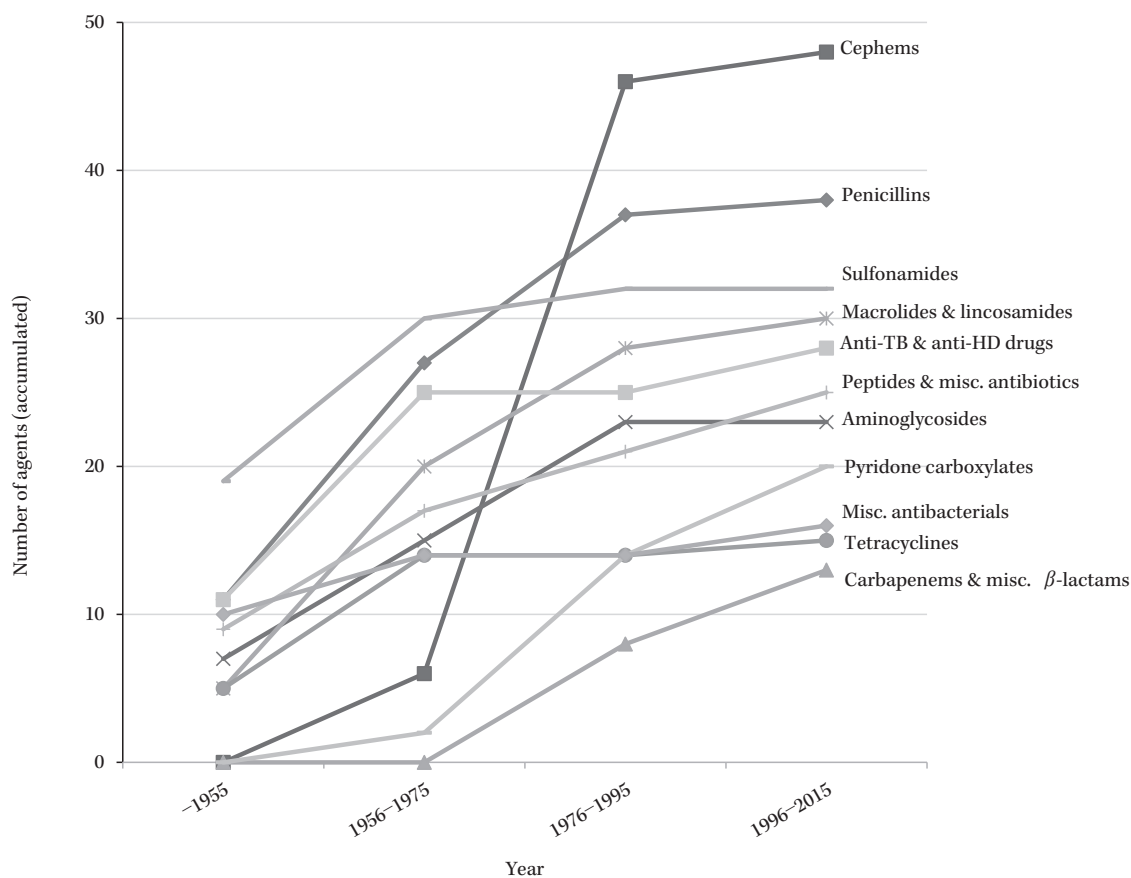
*¹ monobactams, β -lactamase inhibitors*² including glycopeptides and lipopeptides*³ chloramphenicol, fosfomycin, novobiocin, fusidic acid, mupirocin, streptogramins*⁴ arzenobenzoles, nitrofurans, thiamphenicol, linezolid*⁵ anti-TB: anti-tuberculous*⁶ anti-HD: anti-Hansen's disease

Fig. 1. Development of antibacterial agents in Japan.

セフェム系抗生物質が1980年代に急速な発展を遂げたことが明確に読み取れるが、ペニシリン系やマクロライド系抗生物質も着実な発展を遂げてきたことが示されている。いわゆるニューキノロンを主とするピリドンカルボン酸系抗菌薬は合計の品目数がセフェム系の半分に

も達してはいないが、やはり1980年代から1990年代にかけて急速に発展したことが示されている。数は少ないが、カルバペネム系やモノバクタム系抗生物質および β -ラクタマーゼ阻害薬等の β -ラクタム系化合物も1980年代以後に順調に発展してきた。その反面、サルファ剤や

テトラサイクリン系は1970年代以後の発展はほとんど認められない。その他の合成抗菌薬としてはサルバルサンの他にわが国が得意としたニトロフラン剤や thiamphenicol が含まれるが、最近の品目としては2001年に発売された linezolid (LZD) や2013年に嫌気性菌への適応が承認されて発売された metronidazole がある。

わが国における1946年から1995年の50年間の抗菌薬の発展については、砂川慶介教授(故人)と共著の総説¹²⁾に詳述しており、抗生物質医薬品の研究開発の歴史については国際化学療法学会元副会長の熊澤淨一教授と共著¹³⁾で著述した。また、2000年頃の抗菌薬開発の現状と展望については、第52回日本化学療法学会総会における教育講演の内容を総説¹⁴⁾として著述しているので参照されたい。

従来、抗生物質医薬品と合成抗菌薬(又は化学療法剤)との区別は厳密に行われており、臨床試験の内容も相違していたが、1980年代半ばからのフルオロキノロン系薬の発展により、抗生物質医薬品の優位性が希薄となり、また、抗生物質が“微生物により生産される”ことと“微生物に作用する”という本来の定義が曖昧になっている現状をふまえて、抗菌性の抗生物質は“抗菌薬”、抗真菌性の抗生物質は“抗真菌薬”、抗腫瘍性の抗生物質は“悪性腫瘍用薬”に含めて論じることを提案¹⁵⁾した。以前は、抗生物質医薬品には85%以上という著しく高い有効率が求められ、微生物由来の未知の毒性を示さないという厳しい安全性が求められていたが、すでに、新薬の製造販売承認の審査における特別扱いは撤廃されており、薬事の観点からは“抗生物質”という用語は消滅したこととなった。また、かつては、抗生物質医薬品の研究開発および製造・品質管理に関して、規制当局と学会・製薬業界の間の緩衝役を務めていた財団法人日本抗生物質学術協議会は、現在は公益財団法人日本感染症医薬品協会へと発展し、“抗生物質”の語は消え去っている。そのような背景に鑑みて、わが国における抗生物質医薬品の発展について薬史的な観点から記録を残す目的で原著論文¹⁶⁾を著述し、わが国においては「日本抗生物質医薬品基準」に準拠する品質の抗生物質医薬品が供給されてきた結果として、国民の健康維持に好影響を及ぼし、豊かな高齢化社会が築かれてきたことを論じている。

2. 薬剤耐性菌の研究に基づく新薬開発の経緯

1) 耐性赤痢菌の研究

わが国では、1897年(明治30年)6月から12月に掛けて全国で8万9千名余りの赤痢の大流行があり、2万2千名余りの死亡者(死亡率24.9%)が記録されているが、当時の東京府下でも患者は7千名を超えており、死亡者は2千名余りという内務省の発表があった。そのような大流行のなかで、伝染病研究所の志賀潔が赤痢菌(*Shigella dysenteriae*)を発見¹⁷⁾したが、わが国の抗菌薬開発の経緯を知るうえで、“赤痢”はきわめて重要な背景因子と

なってきた。

第二次世界大戦の後に流行した赤痢にはサルファ剤(SA)が良好な治療効果¹⁸⁾を示していたが、1952年頃より効果が著しく低下したことにより、ニトロフラン系の薬剤が使用され始めた。また、1952年頃より chloramphenicol (CP), streptomycin (SM), chlortetracycline (CTC), oxytetracycline (OTC) などの抗生物質を使用することにより、菌の消失を早めることが可能となり、死亡者を減らすこと¹⁹⁾ができた。ところが、特効薬とされていた抗生物質に対しても、1955年頃より耐性菌が顕在化²⁰⁾し始めたが、それらの耐性赤痢菌の研究において、世界に先駆けて1959年に落合国太郎^{21, 22)}と秋葉朝一郎²³⁾により薬剤耐性因子(R因子)が発見された。国立予防衛生研究所(現在の国立感染症研究所)の中谷林太郎は *Shigella flexneri* 2b, #222/CTS 由来のR因子をNR1と命名して、大腸菌、*Proteus mirabilis* および *Serratia marcescens* の各菌株に伝達して宿主菌体のDNAとR因子NR1のDNAとの関連²⁴⁾を調べるなどの分子遺伝学的な研究²⁵⁾を進めた。赤痢菌の薬剤耐性型の多様性が論じられ、*Shigella flexneri* 由来のR因子R4はCP, SM, TC, SAの4剤耐性、*Shigella sonnei* 由来のR因子R5は前記の4剤に加えてkanamycin (KM)耐性の形質を有する5剤耐性であることなどが熱心に論じられていた。また、慶應義塾大学医学部の渡辺力によるR因子の起原に関する研究報告は、日本国内において蓄積された薬剤耐性因子Rに関する諸般の知見^{26, 27)}を世界に向けて発信する役割を果たした。

一方、新潟大学医学部細菌学教室の宮村定男は、CP耐性の赤痢菌がCPを不活化する酵素様の物質を生産²⁸⁾することを確認し、その物質を仮に chloramphenicolase (CPase)と命名した。さらに、CP耐性の赤痢菌と混合培養により得られたCP耐性の大腸菌はCPase活性を有することを確認しており、遺伝的な耐性形質の伝達によりCP耐性に関与するCPase産生能が伝達されることを証明した。

わが国における上述の研究成果を基にして、1965年のNature誌に掲載された国立予防衛生研究所の岡本季彦と鈴木義昭による、多剤耐性に関与するR因子にコードされる抗生物質不活化酵素の研究^{29, 30)}は、それまでの赤痢菌の研究から耐性グラム陰性桿菌へと研究領域を拡張する契機となった。

2) アミノグリコシド系抗生物質耐性研究

国立予防衛生研究所の梅澤濱夫の研究グループでは、1957年にアミノグリコシド系のKMを発見し、すでに1958年に臨床に導入しており、岡本・鈴木の研究においてKMの不活化が示唆されていたので、その不活化機序について詳細な検討を開始した。臨床で分離される赤痢菌のなかにKM耐性菌の頻度は低かったが、岡本・鈴木の研究に用いられたR5を導入した大腸菌から調製した

粗酵素液による KM 不活化にはアセチル CoA が必要であり、不活性化された KM の化学構造研究の結果、KM の構成糖である 2,6-diaminoglucose の 6 位のアミノ基のアセチル化が確認³¹⁾された。

同グループでは、さらに、アミノグリコシド系抗生物質耐性機序の研究を推し進め、KM のリン酸化³²⁾および SM のアデニル化³³⁾による不活性化を解明し、それらの耐性機序に関与する不活化酵素の基質とならない抗生物質誘導体の創製研究に着手した。その成果として、リン酸化酵素の標的残基となる水酸基を除去した KM 誘導体である dibekacin (DKB) が創製³⁴⁾され、既存の KM 耐性菌に対して優れた抗菌活性を示すことが確認された。KM は世界に雄飛した日本オリジナルの抗菌薬第 1 号であって、米国においては Bristol-Myers 社が独占的特許実施権を有しており、わが国と同様に 1958 年から上市していたが、10 年余の臨床使用において低頻度ながらも耐性菌が顕在化したため、耐性菌に有効な誘導体研究が行われていた。同社の日本における研究拠点として、1961 年に萬有製薬と共同でブリストル萬有研究所株式会社³⁵⁾が設立されていたが、同社の川口洋らは 1972 年に KM 耐性菌に有効な KM 誘導体として BB-K8 を創製³⁵⁾した。BB-K8 は後に amikacin の一般名が付され、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌感染症に優れた効果を示す標準的な治療薬として、世界各国で汎用されてきている。

その後、国立予防衛生研究所の梅澤濱夫のグループによる研究は、財団法人微生物化学研究会附属微生物化学研究所において継続され、KM をリン酸化する不活化酵素には 3 種類の亜型酵素が存在³⁶⁻³⁸⁾することや DKB がアデニル化³⁹⁾により不活化されることが解明される一方で、アデニル化を受けない DKB 誘導体である arbekacin が創製⁴⁰⁾されるなど、薬剤耐性菌の研究に基づく新薬開発が活発に行われてきた。アミノグリコシド系抗生物質耐性機序の解明と耐性機序に適合せず耐性菌に有効な新規誘導体の創製について、体系的な研究として概観した総説⁴¹⁾が著述されているので参照されたい。

3) β -ラクタム系抗生物質耐性の研究

β -ラクタム系抗生物質に対する耐性機序に関する研究は、1940 年に Ernst Chain や Howard Florey らが penicillin を再発見⁴²⁾した直後に Edward Abraham と Ernst Chain が着手している。Alexander Fleming が 1929 年の penicillin 発見の報告⁴³⁾のなかで *B. coli* (後の *Escherichia coli*) および大腸菌-チフス菌群に属する細菌は penicillin による発育阻害を受けないと記述していることを確認するため、penicillin に *B. coli* の抽出液を作用させたところ、penicillin を分解する酵素の存在が確認され、同酵素を penicillinase (PCase) と名付けたことを報告⁴⁴⁾したのが端緒である。また、Edward Abraham は Guy Newton と共同で 1956 年に PCase による分解を受けない cephalosporin C を発見⁴⁵⁾したが、その続報⁴⁶⁾とし

て *Bacillus cereus* から調製した粗酵素液による分解を確認し、同酵素を cephalosporinase (CEPase) と命名した。それ故、PCase と CEPase の 2 種の β -ラクタマーゼは、それぞれの基質となる抗生物質とほぼ同時に発見されるというきわめて特殊な経緯を経ており、わが国の研究者が関与する機会はなかった。

わが国においては、注射用の benzylpenicillin (penicillin G ; PCG) が汎用されていたが、1953 年頃より PCase を産生するペニシリン耐性黄色ブドウ球菌 (“耐性ブ菌”と略称) が問題視され始め、1954 年には厚生科学研究費補助金による「抗生物質耐性に関する研究」(主任研究者：佐々貫之；関東通信病院) の研究班が組織された。1961 年 11 月に「耐性ブドウ球菌研究会」(市川篤二会長；メンバーは石山俊次、上田泰、白羽弥右衛門、河盛勇造、水野重光、小酒井望、三橋進、梅澤濱夫、谷奥喜平、藤井良知、八木澤行正) が発足した。同研究会においては小児分離菌と成人分離菌および街頭株と病院株では群・型が異なることなどの研究報告が行われているが、群馬大学の三橋進のグループの研究成果⁴⁷⁾などは国際的にも評価されていた。

注射用の PCG に加えて経口用の phenoxymethylpenicillin (penicillin V) が 1956 年から使用され始めたが、PCase を産生する耐性ブ菌の問題は経年的に深刻さが増加していた。そのような状況下に、1959 年初旬に英国 Beecham 社において 6-aminopenicillanic acid (6APA)⁴⁸⁾ に各種の側鎖を導入して合成ペニシリンを製造する技術が確立し、PCase に安定であって耐性ブ菌に有効な methicillin (DMPPC) が 1960 年、oxacillin が 1961 年、cloxacillin が 1962 年に創製されて、積極的に耐性ブ菌感染症例に対する治療が行われるようになった。合成ペニシリンの発展については Beecham 社の研究開発を主導した George Rolinson が 6APA 発見以来の経緯を総説として著述⁴⁹⁾している。わが国においては、富山化学工業株式会社の才川勇らにより創製⁵⁰⁾された広域合成ペニシリン T-1220 が 1,200 症例余りの臨床試験成績⁵¹⁾に基づいて 1980 年に承認され、一般名 piperacillin (PIPC) として広範に使用されるようになったが、同薬は開発初期から米国 Lederle 社が欧米の独占的特許実施権を獲得して世界市場を構築したことにより、現在でも世界の標準的なペニシリンとして汎用されている。

DMPPC などの耐性ブ菌に有効な合成ペニシリンが次々と開発され、黄色ブドウ球菌感染症は完全に克服されたと考えられており、研究者も臨床医もグラム陰性桿菌感染症の治療に注力するようになっていたが、欧米では 1970 年代後半から、わが国では 1980 年代半ばから DMPPC に耐性を示す黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ; MRSA) が顕在化し始めた。MRSA に対してはグリコペプチド系抗生物質 vancomycin (VCM) が有効であり、わが国では 1991 年に承認

され臨床使用され始めた。MRSA 感染症の歴史的背景と、その対応については米国 Harvard 大学の Robert Moellering が 2012 年に優れた総説⁵²⁾を著述しているので参照されたい。

β -ラクタム系抗生物質に対する主要な耐性機序は β -ラクタマーゼによる β -ラクタム環の加水分解であるが、ペニシリン系化合物の 6 位側鎖およびセフェム系化合物の 3 位と 7 位側鎖の構造と特性により既存の PCase や CEPase による加水分解に難易の違いが生じ、病原菌の菌種や亜種、感染症の種類や重症度、病院環境と市中、使用されている抗菌薬の種類と用法・用量など、さまざまな医療関連の状況の違いにより、既存の β -ラクタマーゼに変異が生じて、きわめて多種多様な β -ラクタマーゼが存在するようになった。現在までに 1,500 種類以上の β -ラクタマーゼが報告されており、その分類⁵³⁾は非常に複雑になっているが、わが国においても早い時期から β -ラクタマーゼの多様性^{54,55)}が論じられており、その研究の成果として上述の PIPC が創製されたと考えることもできる。 β -ラクタマーゼの分類に関しては、1973 年に英国 Bristol 大学の Mark Richmond と Richard Sykes がグラム陰性菌の多様な β -ラクタマーゼを基質特異性、分子量、等電点、阻害剤に対する挙動などの酵素的特性に基づく分類を提唱⁵⁶⁾した。英国 Edinburgh 大学の Richard Ambler と G.K. Scott は精製した各種 β -ラクタマーゼを大量に得て、それら酵素のアミノ酸配列の解析⁵⁷⁾に基づいて、一般に Ambler の Class A~D と呼ばれる分類^{58,59)}を行っている。1980 年までのわが国における β -ラクタマーゼにかかわる研究については、日本細菌学会の浅川賞を受賞した千葉大学の澤井哲夫と山岸三郎(故人)の総説⁶⁰⁾に詳述されている。

1980 年頃の β -ラクタム系抗生物質の状況は、1978 年に米国 Merck 社が cefoxitin、英国 Glaxo 社が cefuroxime を発売し、ドイツの Hoechst 社とフランスの Roussel 社が共同で cefotaxime の開発を行っており、わが国では 1980 年に三共が cefmetazole を発売し、武田薬品工業株式会社の cefotiam が臨床試験を終えて承認審査が進められている状況であり、いわゆる第二世代・第三世代セフェム系(セファロスポリン系とセファマイシン系およびオキサセファマイシン系を含む)の開発競争の胎動期であった。また、モノバクタム系 aztreonam やカルバペネム系の imipenem の前臨床試験も進められており、 β -ラクタム系抗生物質の黄金期を迎えようとしていたが、当時の β -ラクタム系抗生物質の開発状況については厚生省中央薬事審議会での新薬承認に携わっていた東邦大学の桑原章吾による優れた総説⁶¹⁾を参照されたい。

上述のように、セフェム系抗生物質が 1980 年代に急速な発展を遂げたことにより β -ラクタマーゼを産生する耐性菌の様相も急速に変化し、新規の β -ラクタマーゼが

続々と報告された。米国 Squibb 社の Karen Bush は、それら新規の酵素を含めた β -ラクタマーゼを機能により分類することを 1989 年に提唱⁶²⁾し、その後も新規の β -ラクタマーゼの報告が蓄積されるのに応じて、分類の改訂版を公表^{63,64)}している。Ambler 分類のセリンを活性中心とする Class A で Bush 分類の Group 2 の subgroup 2be に属する TEM 型および SHV 型酵素は基質特異性拡張型となっており extended-spectrum β -lactamase (ESBL) として、その蔓延が問題となっている。同様に subgroup 2be に属する CTX-M 型酵素も急速に蔓延しており、いわゆる第四世代の cefepime をも加水分解するとして注目されているが β -ラクタマーゼ阻害薬 tazobactam (TAZ) により強く阻害されることが認められている。

Ambler 分類の亜鉛を活性中心に含む Class B はカルバペネム系抗生物質を加水分解する活性を有しており、メタロ β -ラクタマーゼ又はカルバペネマーゼと呼ばれ、Bush 分類では Group 3 とされている。2009 年にインドの New Delhi で尿路感染を発症した旅行者から分離した肺炎桿菌が新規なメタロ β -ラクタマーゼを産生することが確認⁶⁵⁾され、NDM-1 と命名⁶⁶⁾された。NDM-1 は Bush 分類で subgroup 3a に属する VIM-2 に類似するが、アミノ酸組成が異なり、疎水性が高く、カルバペネム系抗生物質に高度耐性を示すなど、既存のメタロ β -ラクタマーゼと相違点⁶⁷⁾が多く、世界的に注視⁶⁸⁾されている。

4) 各種抗生物質・抗菌薬の研究開発の経緯

マクロライド系抗生物質 erythromycin (EM) は、経口投与時に胃酸による速やかな分解を受け、抗菌活性が失われるとともに分解物による胃腸障害の副作用が顕著である。EM の誘導体である roxithromycin および clarithromycin (CAM) は胃酸による分解を受けにくく良好な経口吸収を示し、作用が持続的である。特に CAM は、活性型で尿中に排泄され、クラミジア属による尿道炎および子宮頸管炎の治療に有効である。EM の 14 員環マクロライド構造が拡大されて 15 員環を形成する azithromycin は、半減時間が 60 時間に及ぶ超持続性であり、単回投与や 1 日 1 回投与を 3 日間に限る用法など特徴のある治療が行われる。

しかしながら、これらの体内動態上の改善がなされた EM 誘導体は、耐性菌感染症に対しては EM と同様に有効性は期待できない。EM のマクロライド環の 3 位に結合する中性糖の L-cladinose は、抗菌活性に関与するとともに耐性菌が認識する部分構造でもあり、その糖を化学的に除去すると 3 位はケト構造となり耐性菌に認識されなくなるので、得られた脱 L-cladinose 体はケトライドと名付けられ開発研究が行われた。L-cladinose の除去によって著しく低下した抗菌活性は、マクロライド環の 11 位と 12 位の間でオキサゾール環を形成させて、その窒素

原子にヘテロ環を置換することにより、低下した抗菌活性を復元することができ、一般名 telithromycin (TEL) が創製された。フランスの Aventis 社では、世界に蔓延していた EM や CAM およびペニシリン系に耐性の肺炎球菌による肺炎や中耳炎に対して有効である TEL の開発を進めて、総数で 2 万 4 千症例に達する臨床試験成績に基づき、米国、欧州連合 (European Union ; EU) およびその他の国々で承認を受けた。日本においては 2003 年末に発売され、きわめて短時日のうちに汎用性が高いマクロライド系薬として賞用されていたが、2007 年に EU の医薬品規制当局から視覚障害・意識消失という予期せぬ副作用が報告されたため、投与対象患者が制限され、TEL は世界的に使用されなくなった。

テトラサイクリン系は、1950 年代に臨床に導入された tetracycline などに比して、1960~1970 年代に開発された doxycycline および minocycline (MINO) は抗菌スペクトルが拡張され、抗菌力が強化されていたが、耐性菌に対する改善は達成されていなかった。わが国で 2012 年に承認されたグリシルサイクリン系の tigecycline は、MINO の 9 位に *t*-butyl-glycylamido 側鎖を導入した誘導体であり、MRSA をはじめとして、現在、深刻な問題となっている多剤耐性の *Acinetobacter baumannii* にも有効である。

その他、グリコペプチド系やフルオロキノロン系など、各種の抗菌薬に対する病原菌の耐性機序^{69~74)}と、それらの耐性菌への対応としての新規抗菌薬の開発^{75~77)}については、すでに優れた総説が著述されているので、参照されたい。

III. 抗菌薬の現在を概観する

1. 抗菌薬の使用状況

世界各国の抗菌薬の使用状況について、その実態を把握する努力がなされており、著者もわが国の使用状況を把握するために幾度か調査を試みたが、抗菌薬すべてを包括した生産数量に関する資料を得ることができず、例えば「薬事工業生産動態統計」により特別掲載品目として特定の抗菌薬の生産数量は把握できても、全体像を把握することは不可能であった。同統計によれば、特定の抗菌薬の生産金額についてはかなり正確に把握できるのであるが、医薬品の価格は銘柄により大きく相違しているので、金額から数量を推計することは不可能である。抗菌薬の使用量や使用頻度と耐性菌の動向を論じるにしても、肝心の抗菌薬の生産数量若しくは使用量の資料が入手できない状況であった。

ところが、厚生労働科学研究費補助金事業「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業」の平成 25 年度感染症実用化研究事業実施課題として、国立大学法人三重大学医学部附属病院薬剤部を研究代表機関とする「全国を対象とした抗菌薬使用動向調査システムの構築および感染防止対策加算の評価」⁷⁸⁾が採択され、補

助金による 3 年間の研究成果は国際化学療法学会が刊行する耐性菌専門誌に報告⁷⁹⁾された。同研究における抗菌薬消費状況の解析にはアイ・エム・エス・ジャパン株式会社 (IMS Japan) の販売数量に関する資料を利用しているが、同資料では全国販売数量の約 98% が把握されている。わが国の抗菌薬消費量を世界の国と比較するには、人口比を考慮する必要があるので世界保健機構 (WHO) が定義する 1 日投与量 (defined daily doses : DDDs) を人口 1,000 人の 1 日あたりに換算した数値 (DID) として算出し、WHO の Anatomic Therapeutic Chemical (ATC) 分類⁸⁰⁾に従って使用されている薬剤の傾向が解析されている。WHO の ATC/DDD system は毎年更新⁸¹⁾されているが、上記の研究では 2011 版が用いられた。わが国においては、WHO の ATC/DDD system に収載されていない抗菌薬が多数使用されており、同報告では日本独自の抗菌薬について各抗菌薬の常用量から JDDD が算出されている。同研究の詳細な結果と討論は報告に譲るが、わが国の抗菌薬の消費量のうちの 92.6% は経口抗菌薬であり、経口抗菌薬の消費量のうちの 77.1% は第三世代セフェム系とマクロライド系とフルオロキノロン系であるという解析結果は興味深い。

同事業は上記の報告で終了してはならず、その成果に基づいて構築されたシステムは「抗菌薬使用動向調査システム (Japan Antimicrobial Consumption Surveillance : JACS)」と名付けられて、全国の医療機関における抗菌薬の処方情報、感染対策実施情報、レセプト情報等を集計して解析⁸²⁾し、それらの解析結果と IMS Japan から入手する卸データの解析を合わせてわが国の調査結果として、世界の調査結果と比較検討することとされている。なお、同使用動向調査は上述の「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン」¹⁰⁾においても論議されており、将来は耐性菌対策としての抗菌薬適正使用啓蒙の基盤になる情報収集が行われると考えられる。

欧州ではベルギー Antwerp 大学の Herman Goosens が中心となり、1997 年から 2003 年の間に EC 加盟国に周辺国を加えた 34 カ国において外来で処方された抗菌薬の消費量を、ATT/DDD 法 (2004 年版) により収集した成績が 2006 年に報告⁸³⁾されており、ペニシリン系⁸⁴⁾、セフェム系⁸⁵⁾、マクロライド系・リンコサミド系・ストレプトグラミン系⁸⁶⁾およびキノロン系⁸⁷⁾の系統別の解析がなされている。その後、2012 年に European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) による抗菌薬使用量調査が、英国を含む欧州連合 28 カ国にノルウェーとアイスランドを加えた 30 カ国において実施され、その結果が 2014 年に報告⁸⁸⁾された。同報告を見ると、デンマークやフランスのように規制当局が抗菌薬販売量を掌握している国もあれば、英国のように規制当局が健康保険の払い戻し資料から使用量を把握している国もあり、ドイツやオーストリアは、保険会社の払い戻し資料から使用

Table 2. Current status of generic antibacterial drugs in Japan

[Parenteral antibacterial agents: top 10] teicoplanin (14), vancomycin hydrochloride (13), ciprofloxacin (13), tazobactam/piperacillin hydrate (12), sulbactam sodium/ampicillin sodium (12), ceftazidime hydrate (12), ceftriaxone sodium hydrate (12), meropenem hydrate (9), sulbactam sodium/cefoperazone sodium (9), clindamycin phosphate (9)
[Oral antibacterial agents: top 10] levofloxacin hydrate (64), clarithromycin (47), azithromycin hydrate (32), cefdinir (20), cefcapene pivoxil hydrochloride hydrate (16), tosufloxacin tosilate hydrate (15), cefaclor (11), cefalexin (10), roxithromycin (10), cefditoren pivoxil (9), amoxicillin hydrate (9)

Figures in parentheses: number of generic products marketed

量を掌握しており、ポーランドやブルガリアは市場調査会社の販売数量資料に頼っているなど多様である。

世界の抗菌薬の消費に関しては、米国 NIH および Bill & Melinda Gates 財団の補助金を受けて Princeton 大学環境研究所が中心となって行った消費量調査⁸⁹⁾があるが、そのデータは IMS 社の MIDAS (Multinational Integrated Data Analysis System) によるものであり、世界のヘルスケア市場の 94% を網羅している医薬品売上データベースを用いている。同データベースはきわめて有用な情報源であり、資金的な余裕があれば購入し、抗菌薬消費量調査の一助として用いるべきである。

わが国における抗菌薬の使用状況は、今後、上述の「抗菌薬使用動向調査システム (JACS)」の運用が順調に進むことにより精度の高い情報が得られることと期待されるが、今日の臨床の現場において、いかなる抗菌薬が好んで使用されているかを知る指標として、現用抗菌薬の後発品目数の多少を検討した。Table 2 には、わが国の今日の医療現場に供給されている後発品を注射剤と経口剤に分けて、後発品目数の多い上位 10 位を示した。それらの後発品目には、それぞれに対応する市場性の高い先発品が存在するので、先発品と後発品を合わせた市場性はきわめて大きいものと判断される。また、先発権の保護期間中の先発品目のなかで、Table 2 に掲載の後発品目以上に汎用されている品目を調べたところ、daptomycin, LZD および garenoxacin の市場は大きいと推定され、さらに、後発品が存在しない flomoxef の市場は年商 50 億円程度と報告されていることも考慮する必要があると考えられる。

注射剤の状況を眺めると、抗 MRSA 薬である teicoplanin と VCM が 1 位と 2 位を占めており、 β -ラクタマーゼ阻害薬である TAZ および sulbactam との配合剤も多数の後発品が市販されており、臨床の現場において耐性菌感染症が重視されていることが示されている。

2. 耐性菌感染症の現状と抗菌薬感受性サーベイランス

米国疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention; CDC) が 2013 年 4 月に“米国内に

おける抗生物質耐性の脅威”と題する報告書⁹⁰⁾を公表したが、Table 3 に示すように、緊急の脅威としてカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; CRE) などの 3 菌種 (群)、深刻な脅威として多剤耐性アシネトバクター属菌などの 12 菌種、留意すべき脅威としてバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌 (VRSA) などの 3 菌種を列挙しており、米国においては毎年 200 万人以上が耐性菌感染症に罹患している、そのうちの少なくとも 2 万 3 千人が死亡している現状であるのに、耐性菌に有効な新規抗菌薬は枯渇しているという危機状況に対する警鐘を鳴らした。同報告書中では一括して CRE と表示されているが、カルバペネム耐性に関与するカルバペネマーゼの種類は多く、上述の NDM-1 や肺炎桿菌が産生する KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) などについて、検出の難しさや蔓延に対する啓発の必要性⁹¹⁾が唱えられている。

また、同報告書のなかでは、米国内で毎年 25 万人以上が *Clostridium difficile* 感染症 (CDI) で入院しており、そのうちの少なくとも 1 万 4 千人が死亡しているとの、わが国では想像がつかない状況が記述されている。米国 National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) の報告⁹²⁾には、米国の CDI 患者は年間 50 万人という数字が挙げられており、CDC のデータでは、その半数に相当する患者が入院していることとなり、CDI はきわめて重症化しやすい感染症であると思われるが、わが国では深刻ではない理由として、日米の食習慣の相違が考えられるのかも知れない。

一方、2012 年の米国の人口は 3 億 1,439 万人であり日本の人口は 1 億 2,755 万人であったので、日米の人口比は 1:2.46 であり、米国における 2 万 3 千人の耐性菌感染症による死亡患者は、日本での 9 千 350 人に相当すると仮定することが可能かも知れない。果たして、日本国内で耐性菌感染症による死亡者が、それほど多いか疑問に感じるが、厚生労働省の人口動態統計に拠ると 2012 年のわが国の死亡者総数 124 万 5 千人のうちの肺炎による死亡者は、死因順位が第 3 位で 12 万 3 千人と記録されている。肺炎による死亡者のうちの 13 人に 1 人、すなわ

Table 3. Antibiotic resistance threats in the USA (according to CDC 2013)

Urgent threats
<i>Clostridium difficile</i>
Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)
Drug-resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Serious threats
Multidrug-resistant <i>Acinetobacter</i>
Drug-resistant <i>Campylobacter</i>
Fluconazole-resistant <i>Candida</i> (a fungus)
Extended spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae (ESBLs)
Vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i> (VRE)
Multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Drug-resistant non-typhoidal <i>Salmonella</i>
Drug-resistant <i>Salmonella</i> Typhi
Drug-resistant <i>Shigella</i>
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)
Drug-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Drug-resistant tuberculosis
Concerning threats
Vancomycin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (VRSA)
Erythromycin-resistant Group A <i>Streptococcus</i>
Clindamycin-resistant Group B <i>Streptococcus</i>

ち7.6%が何らかの抗菌薬に対する耐性菌による肺炎であったならば、肺炎による死亡者だけで上記の仮定に近づくことになる。ちなみに、医療・介護関連肺炎(NHCAP)ガイドラインの作成に際して、特徴的な臨床像として「難治性・再燃性で、予後が不良と考えられる高齢者に多い肺炎」と、「耐性菌による肺炎」が認められたことが報告⁹³⁾されており、わが国の高齢化社会における肺炎による死亡率増加の一因として耐性菌の蔓延が考えられているので、わが国において、耐性菌感染症によりかなりの数の高齢者が死亡していることは真実であるかも知れない。

欧米では非営利の疫学・防疫目的又は学術情報提供を目的とする数件の抗菌薬感受性サーベイランスが行われていたが、国内では厚生労働省による「院内感染対策サーベイランス(JANIS)」⁹⁴⁾が実施されているが、一般の感染症に関しては製薬企業の学術・営業目的のサーベイランスが実施されていただけであり、国外のデータと比較するためには、中立の立場でわが国の臨床分離株の抗菌薬感受性を把握するサーベイランスシステムの構築の必要性⁹⁵⁾が唱えられていた。2001年8月に社団法人化した日本化学療法学会は、公益性の高い新規事業として、学会独自の抗菌薬感受性サーベイランス事業を立ち上げることにした。全国医療施設において収集された臨床分離株の抗菌薬感受性測定を集中的に行う施設として社団法人北里研究所抗感染薬センターを候補に選び、日本化学療法学会の柴孝也理事長が北里研究所の大村智理事・所長に直接交渉して了解を得たことにより、中立性が高い感受性サーベイランスシステムが構築された。

日本化学療法学会による第1回目のサーベイランス

は、二木芳人委員長の主導の下に2006年1月～8月に全国32施設で収集した呼吸器感染症を起炎する7菌種924株の42品目の抗菌薬に対する感受性試験が行われ、その結果は2007年3月にドイツのMunichで開催された第25回国際化学療法学会(第17回欧州臨床微生物・感染症学会と共催)においてポスター発表され、詳細な試験結果と討論は日本化学療法学会と日本感染症学会が共同で1995年より刊行している英文誌のJournal of Infection and Chemotherapy (JIC誌)に原著論文として掲載⁹⁶⁾された。

日本化学療法学会によるサーベイランスは経年的に実施されており、すでに呼吸器感染症起炎菌については5回、尿路感染症は単純性と複雑性を勘案した3回に加えて淋菌性尿道炎2回およびクラミジア性尿道炎1回、外科術野感染症が1回、耳鼻咽喉科感染症が1回実施されており、2006年からの10年間に合計13件のサーベイランスが実施されてきた。なお、2008年までは日本化学療法学会単独でサーベイランスを行っていたが、2009年以後は日本感染症学会と日本臨床微生物学会を加えた3学会合同で実施されており、それらの結果は国際学会において報告されるとともにJIC誌に原著論文として掲載されてきており、国外の病原細菌の薬剤感受性との比較に利用されている。

また、わが国における薬剤耐性菌の状況については、尿路感染症の治療⁹⁷⁾における抗菌薬の選択などの指標となっており、そのような指標を設定するために情報を厚生労働省が実態調査⁹⁸⁾により収集するなどの努力もなされてきている。

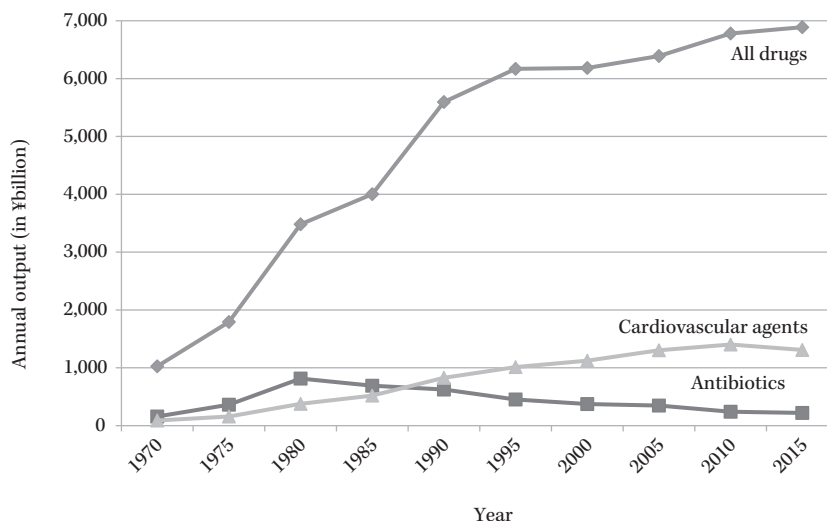


Fig. 2. Transition of annual output of ethical drugs.

3. 新規抗菌薬開発の停滞

1990年代以後の抗菌薬開発の停滞が問題視されているが、Fig. 2に示すように、医療用医薬品の生産金額が1980年には約3兆5千億円であったものが2015年にはほぼ2倍の約6兆9千億円に成長しているのに比して、抗生物質医薬品の生産金額は1980年の約8,100億円をピークとして下降傾向を辿り、2015年にはほぼ4分の1の約2,200億円にまで低下している。

一方、1980年には生産金額が約3,800億円であった循環器用薬は2015年にはほぼ3.5倍の1兆3千億円へと上昇傾向を辿っており、抗菌薬とは対照的な推移を示している。当然のことながら、製薬企業の開発志向は循環器用薬等の生活習慣病の治療薬に集中し、抗菌性医薬品の開発意欲は著しく低下した。抗菌薬は、Table 1に示されるように、1956~1975年の20年間には93品目、1976~1995年の20年間には92品目が開発されて臨床に導入されていたが、1996~2015年の20年間には3分の1以下の26品目が開発されたにすぎず、製薬企業が抗菌薬開発から退いた状況が明らかである。世界の抗菌薬開発の主導的な立場にあったわが国の製薬業界において、かつては研究開発で競い合っていたアステラス製薬（藤沢薬品と山之内製薬が合併）、杏林製薬、塩野義製薬、第一三共（第一製薬と三共が合併）、大日本住友製薬（大日本製薬と住友製薬が合併）、武田薬品工業、富山化学工業、Meiji Seika ファルマなどの各社では、抗菌薬の研究開発部門を縮小または閉鎖してしまい、自社開発品目のみならず、海外からの導入品目の研究開発すら行われない状況が続いていた。そのような状況のなかで、大塚製薬が多剤耐性結核に有効な delamanid を自社開発して、2014年に上市したことは高く評価されており、上述の「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」¹⁰⁾のなかでは公衆衛生領域における国際協力の取組みの一つとして、

開発途上国における耐性結核対策に同薬を用いることを提起している。

4. 米国感染症学会、米国議会、欧州の動き

米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America；IDSA）が2004年7月に“Bad Bugs, No Drugs”というキャンペーン⁹⁾を打ち出し、2010年4月には第二弾のキャンペーン¹⁰⁾として“The 10×20 Initiative”を打ち出した。IDSA はきわめて積極的に米国議会に働きかけ、その結果として、規制当局である米国食品医薬局（U.S. Food & Drug Administration；FDA）の審査制度が改善された。米国議会は新規抗菌薬の開発を促すために、製薬企業にインセンティブを与える目的で2011年に“Generating Antibiotic Incentives Now Act of 2011（GAIN法）”¹⁰⁾を制定したが、その骨子として①画期的感染症治療薬（qualified infectious disease product：QIDP）の指定、②QIDPの特許独占権行使期間の延長、③QIDPの優先審査（priority review）、④QIDPの迅速承認（accelerated approval）およびファスト・トラック（fast track）という制度を設けて、早期承認に向けての優先的かつ迅速な審査を促すこととした。

GAIN法に基づき2012年7月に施行された“Food and Drug Administration Safety and Innovation Act”¹⁰²⁾には、Title VIIIとして“Generating Antibiotic Incentives Now（GAIN）”の章が設けられ、FDAによる新規抗菌薬の審査が迅速化された。そのような状況下に、2010年10月以後にTable 4に示す9成分の抗菌薬がFDAの承認を得ているが、そのうちの5成分までが2014年に集中的に承認されていることと、2015年2月以後は承認品目がないことが特徴的である。

米国では、Table 4にある9品目が承認されたので、残りの1品目が2020年までに承認されれば、IDSAの“10×20”（2020年までに10品目の新規抗菌薬）キャンペー

Table 4. Recent approvals of antibacterial agents in the USA

Approval	Antibacterial agent	Company	Review class
Oct 2010	Ceftaroline fosamil	Cerexa Inc	standard
May 2011	Fidaxomicin	Cubist Pharma	priority
Dec 2012	Bedaquiline fumarate	Janssen Therapeut	priority & orphan
May 2014	Dalbavancin	Durata Therapeut	priority
Jun 2014	Tedizolid phosphate	Cubist Pharma	priority
Aug 2014	Oritavancin	The Medicines Co	standard
Dec 2014	Finaxofloxacin	Alcon Research Ltd	priority
Dec 2014	Ceftolozane + Tazobactam	Cubist Pharma	priority
Feb 2015	Avibactam + Ceftazidime	Cerexa Inc	priority

ンの目標を達成することとなるが、承認品目の内容を見ると *C. difficile* に対する fidaxomicin および多剤耐性結核に対する bedaquiline は新規性が高く、オキサゾリジノン系の tedizolid は急性細菌性皮膚皮膚組織感染症 (ABSSSI) に対して 1 日 1 回 200 mg を 6 日間投与して、既存の LZD を 1 日 1,200 mg 分 2 で投与した対照群に劣らない効果が得られたことにより有用性が示されている。しかしながら、リポグリコペプチド系の dalbavancin は 2007 年に、oritavancin は 2003 年に臨床評価を完了して FDA に承認申請を行っていたものであり、10 年前と現在では感染症の様相も変化しているので、これらの医薬品が 10 年前に期待されたほどに有用であるか否かは、今後の臨床使用に伴う評価に待たなければならない。

欧州の Innovative Medicines Initiative (IMI)¹⁰³⁾ では 2008 年に設置された時点から 2013 年までの 5 年間に 20 億ユーロ (€) の資金を費やしたと報告されている。その資金の半額は EU の FP7 (7th Framework Programme for Research and Technological Development) から歳出され、残りの半額は欧州製薬団体連合会 (European Federation of Pharmaceutical Industries and Association; EFPIA) の会員会社により支弁されたが、FP7 からの拠出金はすべて大学等の IMI の公共 (public) 協力者への補助金として支出されている。IMI の現行プロジェクトのなかには、“New Drugs for Bad Bugs (ND4BB)”¹⁰⁴⁾ プログラムの下に、COMBACTE (欧州における耐性菌の克服) や ENABLE (欧州抗グラム陰性菌物質エンジン) など 7 つのプロジェクトが設定されており、新規抗菌薬の開発の障害となる科学上および規制上の問題や経営課題の解決に向けて取り組んでいる。

IV. 抗菌薬のこれからを概観する

1. 耐性菌感染症克服に向けての世界の動き

米国 IDSA の “Bad Bugs, No Drugs” および “The 10 × 20 Initiative” キャンペーンの影響は大きく、世界各国において耐性菌感染症の実状を見直し、対策を考察した結果が報告されている。WHO が 2015 年に公表した “Global Action Plan on Antimicrobial Resistance”¹⁰⁵⁾ には、耐性菌感染症に対する提言や取組みが公表されてから数年間が経過しているが、その進捗状況は遅々とし

ていることが述べられており、諦めることなく、新たな戦略を講じる必要を唱えている。米国 Washington D.C. とインドの New Delhi に本部を設置している Center for Disease Dynamics, Economics and Policy (CDDEP) は薬剤耐性を主要なプロジェクトに設定しており、2009 年に立ち上げた Global Antibiotic Resistance Partnership (GARP) がさまざまな検討を行っているが、新規抗菌薬の発見が行き詰っている現状を打破する方策などの提言^{106, 107)} がなされている。

米国の関係省庁耐性菌対策連携チームからの提案¹⁰⁸⁾ に基づいて、大統領官邸から耐性菌克服に向けての National Action Plan¹⁰⁹⁾ が 2015 年 3 月に公表された。同 plan の Goal 4 として “新規抗生物質の研究開発の促進” を挙げており、項目ごとに 1 年、3 年、5 年間に達成する目標を設けて、より大きな民間投資を誘引するような政策を実行することを述べている。英国政府は 2014 年 7 月に、世界的な抗菌薬耐性 (AMR) 感染症の問題について解析するため、Wellcome Trust の協力の下に Review on Antimicrobial Resistance 委員会を立ち上げ、経済学者 Jim O'Neill を委員長に選任した。2016 年 5 月に同委員会の最終報告¹¹⁰⁾ が出されたが、その報告のなかで耐性菌に有効な新規抗菌薬の供給を強化する必要と方策が論じられている。同委員会の中間報告に対する経済面からの意見も発表¹¹¹⁾ されているが、最終報告に対して英国政府の保健大臣 Jeremy Hunt と環境・食料・農村地域大臣 Andrea Leadsom が連名で項目ごとに詳細に応答¹¹²⁾ しており、英国政府としての政策が公表されている。

EU では薬剤耐性と抗菌薬の使用量の相関を重要視しており、ECDC が構築した薬剤耐性 (EARS-Net) と抗菌薬の使用量 (ESAC-Net) の現状を示す 2 つの双方向性 (interactive) のデータベース¹¹³⁾ が運用されている。データは European Surveillance system (TESSy) と呼ぶシステムで EU 各国へ提供されており、各国が耐性菌感染症に対する政策を立案するための基本的な資料として利用されている。

2. わが国政府の政策

「国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議」の事務局である内閣官房国際感染症対策調整室から公表され

Table 5. Novel antibacterial agents under clinical development phase 3

Antibacterial agent	Route	Drug class	Potential indications	Company
S-649266	iv	Cephem	HCAP, HAP, VAP, BSI, cUTI	Shionogi & Co./GSK
Relabactam (MK-7655A) + Imipenem	iv	BL-I	HAP, VAP, cUTI	Merck & Co.
Carbavance (RPX7009 + Meropenem)	iv	BL-I	HAP, VAP, BSI, cUTI	Rempex (The Medicines)
Plazomicin (ACHN-490)	iv	Amgl	HAP, VAP, cUTI, MDR-GNB	Achaogen Inc.
Solithromycin (CEM-101)	po, iv	Fl-KL	CABP, urethritis	Cempra, Inc.
Omacycline (PTK 0796)	po, iv	TC	ABSSSI, CABP, UTI	Paratek Pharm.
Eravacycline (TP-434)	po, iv	Fl-TC	cIAI, cUTI, MDR-GNB	Tetraphase Pharm.
Cefilavancin (TD-1792)	iv	Glycopep-Cephem	cSSSI	Theravance/R-Pharm.
Surotomycin (CB-183,315)	iv	Lipopep	CDAD	Cubist Pharm. (Merck)
Lafamulin (BC-3781)	po, iv	PLM	CABP, HAP, VAP	Nabriva Therapeut.
Delafloxacin (RX-3341)	po, iv	Fl-QL	ABSSSI, CABP, cUTI	Melinta Therapeut.
Lascufloxacin (KRP-AM1977)	po	Fl-QL	CABP	Kyorin Pharm.
Zabofloxacin (DW-224a)	po	Fl-QL	exacerbation of COPD	Dong Wha Pharm.
Avarofloxacin (JNJ-Q2)	po, iv	Fl-QL	ABSSSI, CABP	Furiex Pharm.
Nemonoxacin	po	QL	CAP	TaiGen Biotech.
Cadazolid (ACT-179811)	po	Fl-QL-OXZ	CDAD	Actelion Pharm.
Iclaprim	iv	DHFR-I	ABSSSI, HAP (by MRSA)	MorifBio plc (Arpida AG)
Pexiganan	topical	Magainin II	diabetic foot ulcer	Dipexium Pharm.

BL-I: β -lactamase inhibitor, Amgl: aminoglycoside, Fl-KL: fluoroketolide, TC: tetracycline, Fl-TC: fluorotetracycline, Glycopep: glycopeptide, Lipopep: lipopeptide, PLM: pleuromutilin, Fl-QL: fluoroquinolone, QL: quinolone, OXZ: oxazolidinone, DHFR-I: dihydrofolate reductase inhibitor, HCAP: healthcare-associated pneumonia, HAP: hospital-acquired pneumonia, VAP: ventilator-associated pneumonia, BSI: blood-stream infections, cUTI: complicated urinary infections, MDR-GNB: multidrug-resistant Gram-negative bacteria, CABP: community-acquired bacterial pneumonia, ABSSSI: acute bacterial skin & skin-structure infections, cIAI: complicated intraabdominal infections, CDAD: *Clostridium difficile*-associated diseases, COPD: chronic obstructive pulmonary diseases

た、「開発途上国の感染症対策に係る官民連携会議第2回会合(2016年8月10日)」¹¹⁴⁾の配布資料中には、「感染症治療薬の開発インセンティブについて」と題する資料が含まれており、そのなかには「薬剤耐性感染症 (ARI) 未承認薬迅速実用化スキーム」として、市場性の低い薬剤耐性感染症治療薬の開発を促進する方策が提言されている。特に、薬剤耐性感染症治療薬に対しては従来の新薬に係る製造販売承認審査のプロセスは適切ではないとの判断から、新たに薬剤耐性感染症治療薬に適した臨床評価ガイドラインを構築し、そのガイドラインに沿った臨床試験を実施し、優先的な承認審査を行うことにより、現在の新規抗菌薬の開発停滞状況の打破を目指している。厚生労働省では同提言を受けて、日本化学療法学会と日本感染症学会に「薬剤耐性 (AMR) 感染症を対象とした抗菌薬臨床評価ガイドライン」の作成を委託したが、両学会では合同委員会 (掘誠治委員長) においてすでに叩き台の作成を終えており、年度内にガイドライン (案) を作成することを目指している。

日本における初めての官民パートナーシップとして、日本政府 (厚生労働省および外務省) と民間企業 (Full partner 7社, Associate partner 2社, Affiliate partner 7社, Sponsor 5社) および Bill & Melinda Gates Foundation, The Wellcome Trust, 国連開発計画 (UNDP) 等が共同で、公益社団法人グローバルヘルス技術振興基金 (GHIT Fund)¹¹⁵⁾を設立しており、その事業内容は、①開発途上国向け医薬品開発におけるグローバルな連携の推進、②医薬品開発のグローバルな連携への投資、③日本

のグローバルヘルス分野における国際貢献の推進と強化とされている。治療薬・ワクチン・診断薬などの製品開発に投資することにより、開発途上国の医療や経済にインパクトを与える革新的な製品の創出に取り組んでおり、エイズ、マラリアなどの感染症を対象としているが、すでにマラリアに対する新薬開発を目指して、第一三共の化合物ライブラリーから5万種類の化合物がスイスの非営利組織によりスクリーニングに掛けられるなどの実績が報じられている。

3. 開発中の抗菌薬を概観する

現在、国内外で開発中の抗菌薬を概観すると、臨床試験が第3相まで進んでいる品目は Table 5 に示す 18 品目があるが、新規性を謳っている品目としては、フッ素置換を有するケトライド系の solithromycin およびテトラサイクリン系の eravacycline やグリコペプチド系の VCM のカルボン酸末端を第3世代セフェム系の ceftazidime 類似化合物でアシル化した混成化合物 cefilavancin およびフルオロキノロン系の ciprofloxacin 類似化合物とオキサゾリジノン系の LZD の脱モルフィリン環誘導体の混成化合物である cadazolid があり、局所外用剤ではあるがマガイニン系のカチオン性ペプチドの pexiganan がある。

米国において抗菌薬評価ガイドラインの見直しが行われた結果、皮膚・皮膚組織感染症 (ABSSSI) や院内肺炎 (HAP) および人工呼吸器関連肺炎 (VAP)、市中肺炎 (CABP) などを対象疾患とする臨床試験を順調に進めることが可能となり、また、CDC が *Clostridium difficile* 感染

Table 6. Novel antibacterial agents under clinical development phase 2

Antibacterial agent	Route	Drug class	Potential indications	Company
Ceftaroline + Avibactam	iv	BL-I	gonorrhea, MRSA-infections	AstraZeneca/Allergan plc
Ramoplanin (NTI-851)	iv	Glycolipopeptide	CDI, VRE-infections	Nanotherapeutics, Inc.
Lascufloxacin (KRP-AM1977)	iv	Fl-QL	MRSA-infections	Kyorin Pharm.
Zoliflodacin (EXT0914, AZD0914)	po	Gyrase/Topo inhibitor	gonorrhea, MDR-GNB	Entasis Therapeut.
Gepotidacin (GSK2140944)	po, iv	Topo II inhibitor	ABSSSI, gonorrhea	GlaxoSmithKline Plc
Posizolid (AZD5847)	po	OXZ	TB	AstraZeneca
Radezolid	po	OXZ	ABSSSI, CABP	Melinta Therapeut.
MRX-1	po	OXZ	ABSSSI	MicRx Pharm.
Debio 1450 (AFN-1720)	po, iv	FabI inhibitor	ABSSSI	Debiopharm Group
CG400549	po	FabI inhibitor	ABSSSI	Crystal Genomics, Inc.
GSK 1322322	po, iv	PDF inhibitor	ABSSSI	GlaxoSmithKline Plc
Murepavadin (POL7080)	iv	LptD inhibitor	VAP, lower RTI	Polyphore Ltd.
Ridimilazole (SMT19969)	po	benzimidazole	CDI	Summit Therapeut.
Brilacidin (PMX-30063)	iv	Defensin analog	ABSSSI	Cellceutix Corp.
LTX-109	topical	Peptide	impetigo	Lytix Biopharma AS

Abbreviation: see Table 3

Topo: topoisomerase, Fab: fatty acid biosynthesis, PDF: peptide deformylase, Lpt: LPS-assembly protein, CDI: *Clostridium difficile* infection, TB: tuberculosis, RTI: respiratory-tract infections

症 (CDI) を緊急の脅威と位置付けたことに対応して、CDIを対象疾患とする surotomycin や cadezolid の臨床試験が進められている。

臨床試験が第2相まで進んでいる新規抗菌薬は、Table 6 に示す 15 品目がある。フルオロキノロン系とは異なる DNA ジャイレース阻害剤で spiropyrimidinetrione 構造を有する zoliflodacin (AZD0914/ETX0914) および triazaacenaphthylene 構造を有する gepotidacin (GSK 2140944) はフルオロキノロン耐性淋菌感染症などへの有効性が期待されている。新規標的として黄色ブドウ球菌の脂肪酸合成酵素 (エノイルアシル輸送タンパク質レクターゼ; FabI) 阻害剤である Debio1450 (AFN-1252 のプロドラッグ) は MRSA を含む黄色ブドウ球菌性の ABSSSI を対象とし、CG400549 は MRSA による複雑性の ABSSSI を対象とする臨床試験が行われた。

新規抗菌薬の開発状況の調査に基づいて新薬の動向と期待される臨床効果を解析した総説^{116, 117)}を著述する機会もあり、欧米の研究者による総説^{118~123)}を参照しているが、微生物生産物中に新規構造や新規作用を探索^{124~126)}する従来の手法による成果は著しく少なくなっており、新しい観点からの探索研究が啓発されている。Harvard 大学の Robert Moellering は、新規抗菌薬の発見に関する総説¹²⁷⁾のなかで、①従来の探索系による新規物質、②既存化合物の修飾による活性の増強、活性域拡大や安全性の改善、③ハイブリッド抗菌化合物、④細胞膜を標的とするペプチド、⑤細菌の病原性や毒性発現の阻害剤、⑥新規の抗菌標的に対する物質に分類して論じており、スイスの Basel 市にある Harry Lime Penicillin 研究所の Stuart Shapiro もハイブリッド抗菌化合物の有用性¹²⁸⁾を論じている。

現在、FDA の審議会と solithromycin 承認について折

衝中である米国 Cempra 社の CEO である Prabhavathi Fernandes は、1970 年代からの抗菌薬研究開発の経験に基づいて、今日の耐性菌感染症の克服に向けての新規抗菌薬開発には、開発企業に対する真に魅力的な動機付け (incentive) が必要であることを述べて¹²⁹⁾おり、そのような動機付けの戦略を①push strategy: 開発資金支援など、②pull strategy: 独占販売権期間の延長など、③push/pull hybrid strategy: 市場の保証など、に分類して米国や EU の諸制度を解析した総説¹³⁰⁾も公表されている。

V. おわりに

わが国における耐性菌の脅威と新規抗菌薬開発停滞の問題解決は、日本化学療法学会、日本感染症学会等の関連学会と厚生労働省・医薬品医療機器総合機構 (PMDA) および製薬企業に共通の課題であり、新たな抗菌薬開発に向けての産・官・学の協力の必要性が唱えられている。平成 28 年度の AMED の「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業」¹³¹⁾の「多剤耐性菌に有効な新規抗菌薬開発に向けた研究」として、名古屋大学大学院医学系研究科の荒川宜親による「カルバペネマーゼ阻害活性を有する既承認薬をベースとした新たなカルバペネマーゼ阻害薬の開発」、国立感染症研究所細菌第二部の鈴木仁人による「超多剤耐性グラム陰性菌に有効な新規抗菌化合物の探索と創製」および大阪大学産業科学研究所の西野邦彦による「細菌多剤排出ポンプ阻害剤開発に関する研究」が採択されており、現在の医療現場で深刻な問題となっている多剤耐性菌感染症に対して、画期的な新規抗菌薬の開発に繋がることを期待されている。

AMED の創薬支援戦略部 (Department of Innovative Drug Discovery and Development: iD3) は大学や公的

研究機関の研究成果から革新的新薬の創出を目指した実用化研究を支援する「創薬支援ネットワーク」の本部¹³²⁾であり、薬効・薬理、毒性・安全性評価、代謝・薬物動態、臨床開発等の専門家チームが創薬研究を支援することを目的としている。同部の藤江昭彦が、北里大学の大村智特別荣誉教授のノーベル生理学・医学賞受賞を記念する学会誌に“天然物からアカデミア発の医薬品を生み出すために”という表題で総説¹³³⁾を寄稿しているが、国内の製薬企業が天然物創薬研究から退いてしまっている状況下に、わが国における微生物由来医薬品の天然物創薬を主導してきた北里研究所、微生物化学研究所、理化学研究所などの公的研究機関が、AMEDの創薬支援を受けて、耐性菌感染症に有効な新規の天然抗菌薬を創出する研究に積極的に取り組むことへの期待が記述されている。

2015年11月の下旬に、一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団が「耐性菌の脅威と新規抗菌薬開発停滞の課題と対策」のテーマで座談会¹³⁴⁾を催したが、司会は日本感染症学会および日本臨床微生物学会の理事長を歴任しわが国の抗菌薬臨床評価ガイドライン作成に多大な業績を遺した砂川慶介教授（故人）と日本化学療法学会および日本臨床微生物学会理事長を歴任し抗菌薬の薬物動態/薬力学（PK/PD）理論の応用に貢献してきた戸塚恭一名誉教授の2名が務め、討論者として日本化学療法学会創薬委員会の舘田一博委員長、厚生労働省の医薬担当の森和彦大臣官房審議官および杏林製薬の前代表取締役社長でフルオロキノロン系薬の臨床開発で多大な業績を挙げてきた平井敬二相談役の3名が参画し、きわめて有意義な議論が交わされた。同座談会の結論として、わが国の製薬企業が耐性菌感染症治療薬の開発に取り組むために学会、企業が連携して問題点を討議してきていることと、厚生労働省など行政の考えも理解して、世界におけるわが国の抗菌薬開発の位置付けを考えることの必要性が述べられており、多剤耐性菌に対する新規抗菌薬の開発がさらに進歩することを望むことが結びとされていた。同座談会の結論の主旨を引用して、この総説の結語としたい。

謝 辞

本総説は、2016年6月9日～11日に神戸国際会議場にて開催された第64回日本化学療法学会総会（荒川創一総会長）における、基調講演2「抗菌薬を概観する：過去、現在、そしてこれから」の講演に基づいて詳述したものである。同基調講演の機会を与我いただいた荒川創一総会長、同講演の座長の労を取られた日本化学療法学会の門田淳一前理事長に深甚の感謝を致すとともに、同講演の主旨を本誌の総説として発表することを許された編集委員会の清田浩委員長（日本化学療法学会現理事長）のご高配に深く感謝する。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 舘田一博：抗菌薬開発停滞の打破へ向けて。日内会誌 2013; 102: 2908-14
- 岩本愛吉, 松本哲朗, 小西敏郎, 戸塚恭一：多剤耐性アシネトバクター感染症に関する四学会からの提言。日本化学療法学会ホームページ 2010年10月21日掲載
<http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/4gakkai2010.html>
- 日本学術会議：G8サミットに向けた各国学術会議の共同声明 (<http://www.scj.go.jp/ja/int/g8/past.html>)、2013年5月29日の共同声明：G-Science Academies Statements 2013：Drug resistance in infectious agents—A global threat to humanity (<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-22-gs2013-2.pdf>)
- 日本学術会議：G8/G7サミットに向けた各国学術会議の共同声明（Gサイエンス学術会議共同声明）(<http://www.scj.go.jp/ja/int/g8/past.html>)、2015年5月7日の共同声明：G7 Science Academies' Statement 2015：Infectious diseases and antimicrobial resistance：Threats and necessary Actions (<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-23-gs2015-1.pdf>)
- 渡辺 彰, 舘田一博：新規抗菌薬の開発に向けた6学会提言「耐性菌の現状と抗菌薬開発の必要性を知っていただくために」—提言発表の背景と目的 [提言及びファクトシート]。日本化学療法学会ホームページ 2014年5月20日掲載、2015年8月28日修正
<http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/souyakusokusin.html>
- 門田淳一, 舘田一博, 二木芳人：新規抗菌薬の開発に向けた8学会提言「世界的協調の中で進められる耐性菌対策」—提言発表の背景と目的—。日化療会誌 2016; 64: 131-7
- Abe S: Japan's strategy for global health diplomacy: why it matters. *The Lancet* 2013; 382: 915-6
- Abe S: Japan's vision for a peaceful and healthier world. *The Lancet* 2015; 386: 2367-9
- 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議。首相官邸ホームページ 2016
http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kokusai_kansen/index.html
- 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議：薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン 2016-2020。首相官邸ホームページ 2016
http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kokusai_kansen/pdf/yakuzai_honbun.pdf
- Kobe Communique; G7 Health Ministers' Meeting. 11-12 September 2016
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kokusai/g7kobe/KobeCommunique_en.pdf
- Yagisawa M, Sunakawa K: Trends in development of anti-infective agents in Japan. *Acta Pediat Japonica* 1997; 39: 105-13
- Kumazawa J, Yagisawa M: The history of antibiotics: The Japanese story. *J Infect Chemother* 2002; 8: 125-33
- 八木澤守正：抗菌薬開発の現状と展望。日化療会誌

- 2004; 52: 761-70
- 15) 八木澤守正：我が国における抗生物質医薬品の発展。都病薬会誌 2016; 65: 295-302
 - 16) 八木澤守正, Foster P J, 黒川達夫：我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関する薬史的・公衆衛生的考察：第1報 抗生物質医薬品の発展。薬史学雑誌 2015; 50: 119-30
 - 17) 志賀 潔：赤痢病原研究報告 第一。細菌学雑誌 1897; 第25号: 790-810
 - 18) 小張一峰：最近3ヶ年間に於ける細菌性赤痢の疫学的並びに臨床的観察—特に志賀菌の流行について—。日伝染病学会誌 1950; 23: 89-109
 - 19) 内山圭梧：抗生物質による赤痢の治療。日伝染病学会誌 1952; 25: 190-3
 - 20) 三橋 進, 橋本 一, 原田賢治, 鈴木ミツエ, 亀田三男, 松山達夫, 他：腸内細菌の薬剤耐性に関する研究。第1報 群馬県において分離した赤痢菌の自然耐性値と試験管内耐性上昇試験について。日細菌誌 1960; 15: 767-70
 - 21) 落合国太郎：混合培養による薬剤耐性の伝達—現象発見の動機と術式の着想—。日細菌学雑誌 1962; 17: 503-8
 - 22) 山中敏樹：赤痢菌の混合培養による薬剤耐性の細菌遺伝学的研究（第1編）赤痢菌の抗生剤耐性菌と感性菌との混合培養による感性菌の耐性化について。日伝染病学会誌 1960; 34: 872-85
 - 23) 秋葉朝一郎：薬剤耐性伝達の研究—赤痢の集団発生において患者及び保菌者から耐性株と感性株とがまざって分離される現象の解釈—。日細菌誌 1962; 17: 497-502
 - 24) 中谷林太郎：薬剤耐性伝達因子（R）の分子遺伝学。J Antibiot Ser. B 1964; 17: 144-9
 - 25) 中谷林太郎, 吉川昌之介, 後藤延一：R因子の分子遺伝学的研究の動向。日細菌誌 1972; 27: 5-26
 - 26) Watanabe T, Fukasawa T: Episome-mediated transfer of drug resistance in Enterobacteriaceae. I. Transfer of resistance factor by conjugation. J Bacteriol 1961; 81: 669-78
 - 27) 渡辺 力：R因子の起原について。J Antibiot Ser. B 1964; 17: 150-2
 - 28) 宮村定男：赤痢菌のChloramphenicol不活化作用、特に耐性との関係。日細菌誌 1961; 16: 115-9
 - 29) Okamoto S, Suzuki Y: Chloramphenicol-, dihydrostreptomycin-, and kanamycin-inactivating enzymes from multi drug-resistant *Escherichia coli* carrying episome 'R'. Nature 1965; 208: 1301-3
 - 30) 岡本季彦, 鈴木義昭：R因子耐性菌のクロラムフェニコール, ジヒドロストレプトマイシン, およびカナマイシン不活性化酵素について。日細菌誌 1970; 25: 581-90
 - 31) Umezawa H, Okanishi M, Utahara R, Maeda K, Kondo S: Isolation and structure of kanamycin inactivated by a cell free system of kanamycin-resistant *E. coli*. J Antibiot 1967; 21: 136-41
 - 32) Okanishi M, Kondo S, Utahara R, Umezawa H: Phosphorylation and inactivation of aminoglycosidic antibiotics by *E. coli* carrying R factor. J Antibiot 1968; 21: 13-21
 - 33) Takasawa S, Utahara R, Okanishi M, Maeda K, Umezawa H: Studies on adenylylstreptomycin, a product of streptomycin inactivation by *E. coli* carrying the R-factor. J Antibiot 1968; 21: 477-84
 - 34) Umezawa H, Umezawa S, Tsuchiya T, Okazaki Y: 3',4'-Dideoxy-kanamycin B active against kanamycin-resistant *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. J Antibiot 1971; 24: 485-7
 - 35) Kawaguchi H, Naito T, Nakagawa S, Fujisawa K: BB-K8, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic. J Antibiot 1972; 25: 695-708
 - 36) Umezawa H, Yamamoto H, Yagisawa M, Kondo S, Takeuchi T, Chabbert Y A: Kanamycin phosphotransferase I: Mechanism of cross resistance between kanamycin and lividomycin. J Antibiot 1973; 26: 407-11
 - 37) Matsuhashi Y, Yagisawa M, Kondo S, Takeuchi T, Umezawa H: Aminoglycoside 3'-phosphotransferases I and II in *Pseudomonas aeruginosa*. J Antibiot 1975; 28: 442-7
 - 38) Umezawa Y, Yagisawa M, Sawa T, Takeuchi T, Umezawa H: Aminoglycoside 3'-phosphotransferase III, a new phosphotransferase. Resistance mechanism. J Antibiot 1975; 28: 845-53
 - 39) Yagisawa M, Naganawa H, Kondo S, Hamada M, Takeuchi T, Umezawa H: Adenylyldideoxykanamycin B, a product of the inactivation of dideoxykanamycin B by *Escherichia coli* carrying R factor. J Antibiot 1971; 24: 911-2
 - 40) Kondo S, Iinuma K, Yamamoto H, Ikeda Y, Maeda K, Umezawa H: Syntheses of (S)-4-amino-2-hydroxybutyryl derivatives of 3',4'-dideoxykanamycin B and their antibacterial activities. J Antibiot 1973; 26: 705-7
 - 41) Umezawa H, Kondo S: Mechanisms of resistance to aminoglycoside antibiotics. In Umezawa H, Hooper I R (eds.), Aminoglycoside Antibiotics, Springer-Verlag, Berlin, 1982: 267-92
 - 42) Chain E, Florey H W, Gardner A D, Heatley N G, Jennings M A, Orr-Ewing J, et al: Penicillin as a chemotherapeutic agent. Lancet 1940; 236: 226-8
 - 43) Fleming A: On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. Brit J Exp Pathol 1929; 10: 226-36
 - 44) Abraham E P, Chain E: An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. Nature 1940; 146: 837
 - 45) Newton G G, Abraham E P: Isolation of cephalosporin C, a penicillin-like antibiotic containing D- α -aminoadipic acid. Biochem J 1956; 62: 651-8
 - 46) Abraham E P, Newton G G: Experiments on the degradation of cephalosporin C. Biochem J 1956; 62: 658-65
 - 47) 橋本 一, 三橋 進：ブドウ球菌の薬剤耐性に関する研究。J Antibiot Ser. B 1964; 17: 129-32
 - 48) Batchelor F R, Doyle F P, Nayler J H, Rolinson G N: Synthesis of penicillin: 6-aminopenicillanic acid in penicillin fermentations. Nature 1959; 183: 257-8
 - 49) Rolinson G N: Forty years of β -lactam research. J Antimicrob Chemother 1998; 41: 589-603
 - 50) 才川 勇, 保田 隆, 滝 秀雄, 渡辺泰雄, 加須屋興子, 安川久美子, 他：T-1220の細菌学的評価。日化療会誌 1977; 25: 789-96
 - 51) 上田 泰：広域ペニシリン剤 T-1220の基礎的・臨床

- 的研究のまとめ。日化療会誌 1977; 25: 683-99
- 52) Moellering R C Jr: MRSA: the first half century. J Antimicrob Chemother 2012; 67: 4-11
- 53) 石井良和: β -ラクタマーゼの機能分類。日臨微生物誌 2014; 24: 171-9
- 54) Sawai T, Mitsuhashi S, Yamagishi S: Drug resistance of enteric bacteria. XIV. Comparison of β -lactamases in Gram-negative rod bacteria resistant to α -aminobenzylpenicillin. Jpn J Microbiol 1968; 12: 423-34
- 55) Yamagishi S, O'Hara K, Sawai T, Mitsuhashi S: The purification and properties of penicillin β -lactamases mediated by transmissible R factors in *Escherichia coli*. J Biochem 1969; 66: 11-20
- 56) Richmond M H, Sykes R B: The beta-lactamases of gram-negative bacteria and their possible physiological role. Adv Microb Physiol 1973; 9: 31-88
- 57) Ambler R P, Scott G K: Partial amino acid sequence of penicillinase coded by *Escherichia coli* plasmid R6K. Proc Natl Acad Sci USA 1978; 75: 3732-6
- 58) Ambler R P: The structure of beta-lactamases. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1980; 289: 321-31
- 59) Bush K: The ABCD's of β -lactamase nomenclature. J Infect Chemother 2013; 19: 549-59
- 60) 澤井哲夫, 山岸三郎: 病原細菌における抗生物質耐性の遺伝生化学的研究—特に β -ラクタマーゼによる β -ラクタム抗生物質耐性について。日細菌誌 1981; 36: 663-83
- 61) 桑原章吾: β -ラクタム抗生物質開発の現況。日細菌誌 1979; 34: 713-30
- 62) Bush K: Characterization of β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 259-63
- 63) Bush K, Jacoby G A: A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 1211-33
- 64) Bush K, Jacoby G A: Updated functional classification of β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 969-76
- 65) Yong D, Toleman M A, Giske C G, Cho H S, Sundman K, Lee K, et al: Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, *bla*_{NDM-1}, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* Type 14 from India. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 5046-54
- 66) 石井良和: 新規カルバペネム系薬耐性因子, ニュー・デリー型メタロ β ラクタマーゼ (NDM-1) の特徴。日化療会誌 2010; 58: 639-43
- 67) Saini A, Bansal R: Insights on the structural characteristics of NDM-1: The journey so far. Adv Biologic Chem 2012; 2: 323-34
- 68) 矢野寿一, 平潟洋一, 賀来満夫: 海外における薬剤耐性グラム陰性桿菌の動向。日化療会誌 2011; 59: 8-15
- 69) Neu H C: The crisis in antibiotic resistance. Science 1992; 257: 1064-73
- 70) Williams J D: Antibiotic resistance in hospital pathogens—acquisition or spread? Int J Antimicrob Agents 2001; 18: 295-8
- 71) Tenover F C: Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. Am J Med 2006; 119 (Suppl 1): S3-10
- 72) Nikaido H: Multidrug resistance in bacteria. Annu Rev Biochem 2009; 78: 119-46
- 73) Davies J, Davies D: Origins and evolution of antibiotic resistance. Microbiol Mol Biol Rev 2010; 74: 417-33
- 74) Marston H D, Dixon D M, Knisely J M, Palmore T N, Fauci A S: Antimicrobial resistance. JAMA 2016; 316: 1193-204
- 75) Spellberg B, Powers J H, Brass E P, Miller L G, Edwards J E Jr: Trends in antimicrobial drug development: Implications for the future. Clin Infect Dis 2004; 38: 1279-86
- 76) Bartlett J G, Gilbert D N, Spellberg B: Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. Clin Infect Dis 2013; 56: 1445-50
- 77) Gould I M, Bal A M: New antibiotic agents in the pipeline and how they can help overcome microbial resistance. Virulence 2013; 4: 185-91
- 78) 駒田美弘: 国立研究開発法人日本医療研究開発機構平成27年度委託研究開発成果報告書(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)「全国を対象とした抗菌薬使用動向調査システムの構築および感染対策防止加算の評価」(研究開発担当者 村木優一)[インターネット]
<http://jacs.asia/wp/wp-content/uploads/2016/07/JACSreport.pdf>
- 79) Muraki Y, Yagi T, Tsuji Y, Nishimura N, Tanabe M, Niwa T, et al: Japanese antimicrobial consumption surveillance: First report on oral and parenteral antimicrobial consumption in Japan (2009-2013). J Glob Antimicrob Resist 2016; 7: 19-23
- 80) 津谷喜一郎, 五十嵐中, 森川 馨: ATC/DDD とは何か—医薬品の合理的使用を目指すものさし—。薬剤疫学 2004; 9: 53-8
- 81) Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2016. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology, Oslo 2015. [Internet] Available from:
http://www.whocc.no/filearchive/publications/2016_guidelines_web.pdf
- 82) 村木優一(研究代表者): 「全国を対象とした抗菌薬使用動向に関する研究」研究実施計画書。(Internet)
http://jacs.asia/2_kenkyu_jisshi_keikakusho_JACS.pdf [厚生労働科学研究費補助金: 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業の地域連携に基づいた医療機関等における薬剤耐性菌の感染制御に関する研究]
- 83) Ferech M, Coenen S, Malhotra-Kumar S, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C, et al: European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe. J Antimicrob Chemother 2006; 58: 401-7
- 84) Ferech M, Coenen S, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C, Goossens H: European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): outpatient penicillin use in Europe. J Antimicrob Chemother 2006; 58: 408-12
- 85) Coenen S, Ferech M, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C, Goossens H: European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): outpatient cephalosporin use in Europe. J Antimicrob Chemother

- 2006; 58: 413-7
- 86) Coenen S, Ferech M, Malhotra-Kumar S, Hendrickx E, Suetens C, Goosens H: European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): outpatient macrolide, lincosamide and streptogramin (MLS) use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 418-22
- 87) Ferech M, Coenen S, Malhotra-Kumar S, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C, et al: European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): outpatient quinolone use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 423-7
- 88) ECDC Surveillance report: Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012 [Internet]. Stockholm: European Center for Disease Prevention and Control; 2014 Sep [cited 2016 Sep]. 82 p. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-consumption-europe-esac-net-2012.pdf>
- 89) Van Boeckel T P, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell B T, Levin S A, et al: Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 742-50
- 90) Antibiotic resistance threats in the United States, 2013 [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention [2013 Apr]. 114 p. [Cited 2016 Sep]. Available from: <http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
- 91) 荒川宜親：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE) 等新型多剤耐性菌のグローバル化と臨床的留意点。日治療会誌 2015; 63: 187-97
- 92) NIAID's antibacterial resistance program: Current status and future directions [Internet]. Washington D.C., National Institute of Allergy and Infectious Diseases [2014]. 15 p. [Cited 2016 Sep]. Available from: https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/documents/arstrategicplan2014_0.pdf
- 93) 河野 茂：NHCAP (医療・介護関連肺炎) ガイドラインと抗菌薬使用の考え方。日老医誌 2012; 49: 673-9
- 94) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (Japan Nosocomial Infections Surveillance : JANIS)。〔インターネット〕
<http://www.nih-janis.jp/about/index.html>
- 95) 八木澤守正：人における抗菌薬感受性サーベイランスの現状と課題—世界の状況と比較して—。獣医畜産新報 2003; 56: 836-41
- 96) Niki Y, Hanaki H, Yagisawa M, Kohno S, Aoki N, Watanabe A, et al: The first nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. Part I: a general view of antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother* 2008; 14: 279-90
- 97) 重村克巳, 荒川創一, 藤澤正人：薬剤耐性菌を考慮した尿路感染症の抗菌薬治療とは？—泌尿器科医の立場から—。日治療会誌 2015; 63: 462-8
- 98) 都道府県等衛生主管部宛事務連絡 (平成 23 年 1 月 21 日付)：「我が国における新たな多剤耐性菌の実態調査」の結果について。厚生労働省健康局結核感染症課 http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansenshou19/dl/multidrug-resistant-bacteria_p.pdf
- 99) Bad bugs, no drugs: As antibiotic discovery stagnates...A public health crisis brews [Internet]. Alexandria, Infectious Diseases Society of America: 2004 Jul [Cited 2016 Sep]. 35 p. Available at: http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Policy_and_Advocacy/Current_Topics_and_Issues/Advancing_Product_Research_and_Development/Bad_Bugs_No_Drugs/Statements/As%20Antibiotic%20Discovery%20Stagnates%20A%20Public%20Health%20Crisis%20Brews.pdf
- 100) Infectious Diseases Society of America: The 10 X '20 initiative: Pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1081-3
- 101) Generating Antibiotic Incentives Now Act of 2011, H.R. 2182, 112th Cong., 1st Sess. (2011). Available from: <https://www.congress.gov/112/bills/hr2182/BILLS-112hr2182ih.pdf>
- 102) Food and Drug Administration Safety and Innovation Act. Public Law 112-144, 112th Congress, July 9, 2012. Available from: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-112publ144/pdf/PLAW-112publ144.pdf>
- 103) The Innovative Medicines Initiative. [Internet] <https://www.imi.europa.eu/>
- 104) IMI; New Drugs for Bad Bugs (ND4BB). [Internet] <http://www.imi.europa.eu/content/nd4bb>
- 105) Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. World Health Organization 2015. [Internet]. Available from: http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf
- 106) Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi A K, Wertheim H F, Sumpradit N, et al: Antibiotic resistance — the need for global solutions. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 1057-98
- 107) The state of the world's antibiotics, 2015. Center for Disease Dynamics, Economics & Policy. 2015. [Internet] Available from: http://www.cddep.org/publications/state_worlds_antibiotics_2015
- 108) A public health action plan to combat antimicrobial resistance 2012 update [Internet]. Washington D.C., Interagency Task Force on Antimicrobial Resistance [2012]. 39 p. [Cited 2016 Sep]. Available from: <http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/action-plan-2012.pdf>
- 109) The White House: National action plan for combating antibiotic-resistant bacteria [Internet]. Washington D.C., The White House [2015 Mar]. 62 p. [Cited 2016 Sep]. Available from: https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/docs/national_action_plan_for_combating_antibiotic-resistant_bacteria.pdf
- 110) O'Neill J: Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. The Review on Antimicrobial Resistance, London. 2016 [Internet]

- https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf
- 111) Brogan D M, Mossialos E: A critical analysis of the review on antimicrobial resistance report and the infectious disease financing facility. *Glob Health* 2016; 12: 1-7
- 112) UK Government: Government response to the Review on Antimicrobial Resistance. September 2016. [Internet]
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/553471/Gov_response_AMR_Review.pdf
- 113) European Centre for Disease Prevention and Control: Data & tools; Data resources. Antimicrobial consumption (ESAC-Net) and antimicrobial resistance (EARS-Net) interactive database. [Internet]
<http://ecdc.europa.eu/en/data-tools/Pages/home.aspx>
- 114) 内閣官房国際感染症対策調整室：第2回 開発途上国の感染症対策に係る官民連携会議（平成28年8月10日）資料。首相官邸ホームページ 2016
http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kokusai_kansen/kansen_kaigi/dai2/siryoul.pdf
- 115) GHIT Fund 概要。About the GHIT Fund。[インターネット]
<https://www.ghitfund.org/about/orgnization/factsheet/jp>
- 116) Lee V J, Miller G H, Yagisawa M: What's new in the antibiotic pipeline. *Curr Opin Microbiol* 1999; 2: 475-82
- 117) 八木澤守正：新規抗感染症薬開発の動向と展望。化療の領域 2009; 25: 66-73
- 118) Theuretzbacher U: Future antibiotics scenarios: is the tide starting to turn? *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: 15-20
- 119) Donadio S, Maffioli S, Monciardini P, Sosio M, Jabes D: Antibiotic discovery in the twenty-first century: current trends and future perspectives. *J Antibiot* 2010; 63: 423-30
- 120) Jabes D: The antibiotic R&D pipeline: an update. *Curr Opin Microbiol* 2011; 14: 564-9
- 121) Butler M S, Cooper M A: Antibiotics in the clinical pipeline in 2011. *J Antibiot* 2011; 64: 413-25
- 122) Butler M S, Blaskovich M A, Cooper M A: Antibiotics in the clinical pipeline in 2013. *J Antibiot* 2013; 66: 571-91
- 123) Pucci M J, Bush K: Investigational antimicrobial agents of 2013. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 792-821
- 124) 大村 智：新しい抗生物質を求めて。ファルマシア 1980; 16: 385-9
- 125) Domain A L, Sanchez S: Microbial drug discovery: 80 years of progress. *J Antibiot* 2009; 62: 5-16
- 126) Omura S: Microbial metabolites: 45 years of wandering, wondering and discovering. *Tetrahedron* 2011; 67: 6420-59
- 127) Moellering R C Jr: Discovering new antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37: 2-9
- 128) Shapiro S: Speculative strategies for new antibacterials: all roads should not lead to Rome. *J Antibiot* 2013; 66: 371-86
- 129) Fernandes P: The global challenge of new classes of antibacterial agents: an industry perspective. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 24: 7-11
- 130) Renwick M J, Brogan D M, Mossialos E: A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics. *J Antibiot* 2016; 69: 73-88
- 131) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構：感染症実用化研究事業（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）。[インターネット]
<http://www.amed.go.jp/program/list/01/06/022.html>
- 132) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構：事業の案内；創薬支援戦略部（iD3）。[インターネット]
<http://www.amed.go.jp/program/list/06/02.html>
- 133) 藤江昭彦：天然物からアカデミア発の医薬品を生み出すために—日本医療研究開発機構・創薬支援戦略部・創薬コーディネーターの立場から。化と生 2016; 54: 43-7
- 134) 舘田一博, 平井敬二, 森 和彦, 砂川慶介, 戸塚恭一：耐性菌の脅威と新規抗菌薬開発停滞の課題と対策。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2016; 47: 226-39

An overview of antibacterial agents in Japan: past, present, and future

Morimasa Yagisawa

Keio University Faculty of Pharmacy, Division of Drug Development and Regulatory Science, 1-5-30 Shiba-koen, Minato-ku, Tokyo, Japan

The Japanese Society of Chemotherapy established a committee in 2013, to promote innovative development of novel antibacterial agents against global threats of resistant infections. The committee investigates promotive plan under the close collaboration among academia, government and industry. Japan took a leading position in providing novel antibacterial agents globally during the period of the 1980s–1990s. However, due to the global stagnation in development of antibacterial agents, almost all major companies left the front line of R&D for antibacterial agents, and the current situation is unpromising for the creation of novel antibacterial agents active against resistant infections.

To overcome such stagnation, the Japanese government set up a task force, the Ministerial Council on the Response to Infectious Diseases that Pose a Threat to Global Society. From the Council the “Antimicrobial Resistance (AMR) Measures Action Plan” was published in April 2016, and various regulatory policies have been concretized.

Meanwhile, taking it as an opportunity that Distinguished Emeritus Professor Satoshi Omura of Kitasato University won the Nobel Prize in Physiology or Medicine 2015 through R&D on natural antimicrobial agents for infectious diseases, there is once again an increasing momentum to invent novel antibacterial agents in Japan.

From an overview of the historical background of the development and current situation of antibacterial agents in Japan, and an analysis of the situation and regulatory policies of foreign countries, domestic trends of antibacterial development in the future are discussed in this review article.