

日本発の抗菌薬開発の歴史と今後の展望について

平井 敬二

杏林製薬株式会社*

受付日：2020年1月14日 受理日：2020年3月18日

現在、グローバルレベルで薬剤耐性（AMR）菌の増加・蔓延が大きな脅威となっている。この状態が続くと AMR による死亡者数が飛躍的に増加し、経済的にも大きな損失が予想されている。この大きな社会問題に対して世界各国で AMR 対策アクションプランが作成され、AMR 菌に有効な新しい抗菌薬研究開発の促進も重要なテーマの一つとして取り上げられている。しかし、近年国内企業も含め多くの製薬企業が事業性、創薬研究・臨床開発の困難さなどの理由から新規抗菌薬の研究開発から撤退し開発パイプラインが世界的にも枯渇しており、“Pre-Antibiotic 時代”に逆戻りするという危惧さえ出始めている。

このような状況を改善するために、グローバルレベル（特に欧米を中心）で新規抗菌薬の研究開発に対する促進策が動き始めている。これらの促進策（インセンティブ）の効果もあって米国では新規抗菌薬の承認数が最近増加しており、また WHO がまとめた世界の新規抗菌薬開発パイプラインにも活気が少し戻ってきている。

本稿では、これまでの抗菌薬開発における歴史の中で日本企業の果たした貢献を振り返りながらグローバルでの抗菌薬開発の現状と今後期待される日本における抗菌薬開発への取り組みをまとめた。

Key words: antibacterial agent, antimicrobial resistance, drug discovery, Japan

1. 抗菌薬開発の歴史

1.1 新規系統（クラス）の抗菌薬（抗生物質と合成抗菌薬）発見の黄金時代

抗菌薬（抗生物質、合成抗菌薬を総称して本稿では“抗菌薬”と表現する）開発の歴史は、フレミングが偶然青かびの産生物として発見したペニシリン（発表は1929年）から始まった（実際に感染症治療にペニシリンが使用され始めたのはフローリーとチェインがペニシリンの単離・精製に成功した1940年以降である）。1935年にはドマークがサルファ剤（Sulfonamide）を見出し合成抗菌薬による細菌感染症治療に新たな光を与えた。その後、ワックスマンは土壌から分離した放線菌が産生する新規抗菌物質“ストレプトマイシン”を1944年に報告した。ワックスマンは微生物が産生する抗菌物質を“Antibiotic（抗生物質）”と名づけ、その後天然物

由来の抗菌物質は Antibiotic と呼ばれるようになった。ストレプトマイシンの発見以来、多くの製薬企業がワックスマンの手法（シャーレ上の試験菌に対し阻止円を示す物質の探索）を用いて微生物が産生する抗菌物質のスクリーニングを大規模に行った。その結果新規抗生物質としてストレプトマイシンに続き、クロラムフェニコール（1947）、クロルテトラサイクリン（1948）、エリスロマイシン（1948）や、ネオマイシン（1949）などのアミノ配糖体系抗生物質、セファロスポリン C（1955）、バンコマイシン（1956）、カルバペネム（1976）などが次々と発見された¹⁻³⁾。合成抗菌薬では、サルファ剤に続き1962年にキノロン薬の先駆けとなったナリジクス酸が見出され、同時期に新たな合成抗菌薬としてトリメトプリムも創製された。このように1940年から1970年代までに新しいクラスの抗菌薬が次々と見出され

*東京都千代田区神田駿河台4丁目6番地

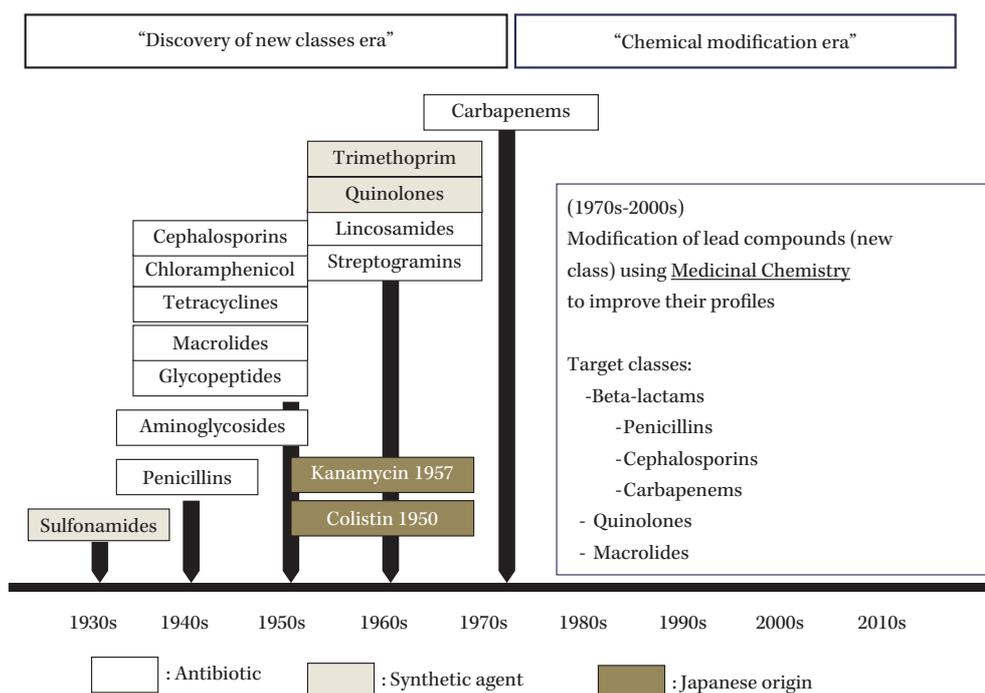


Fig. 1. Drug development of antibacterial agents in the golden era (1930-2000)

「抗菌薬発見の黄金時代」とも呼ばれた^{1,2)}。この時代に日本発の新規抗生物質として“コリスチン”が小山博士らにより見出された²⁾。1950年に発見されたコリスチンは1960年代から1970年代にかけて臨床で使用されていたが、副作用の頻度が高いことやその当時より安全性の高い新しい抗菌薬が登場したこともあり、臨床の場では使用されなくなっていた。しかし、2015年に薬剤耐性（AMR）グラム陰性菌に対する有用な抗菌薬として見直され欧米でもAMRグラム陰性菌に対する切り札的な薬剤として再び臨床で用いられるようになった。1957年には梅沢博士により日本発の抗生物質としてカナマイシンが発見された²⁾。カナマイシンはペニシリン耐性ブドウ球菌、クロラムフェニコール耐性赤痢菌、ストレプトマイシン耐性結核菌にも有効性を示すという特徴が評価され世界的にも広く使用された。この2つの抗生物質は、現在でも Japanese Origin のグローバルスタンダード抗菌薬として位置づけられる²⁾(Fig. 1)。

合成抗菌薬としては、1959年に塩野義製薬がサルファ剤“スルファメトキサゾール”を発見している。この薬剤はトリメトプリムとの合剤（ST 合剤）として現在も臨床の場で用いられている数少ないサ

ルファ剤であり Japanese Origin の抗菌薬の一つである。

2. 化学修飾による抗菌薬開発の第二期黄金時代

1970年代後半以降は、第一期黄金時代に発見された抗菌薬をリード化合物（母核）にした化学修飾による抗菌薬の創薬研究が積極的に行われた。メデイシナルケミストリー技術を用いた誘導体の合成研究により優れたプロファイルを示す新規の抗菌薬が数多く開発された¹⁻³⁾。

特に、 β -ラクタム薬 [特にセファロsporin（セフェム）系抗菌薬] やキノロン薬では構造活性相関研究が活発に行われ、より強い抗菌活性、より幅広い抗菌スペクトル、耐性機構の克服、良好な PK プロファイル、高い安全性や良好な物性を示す化合物の創製を目指した研究が進展した^{1,3)}。

ペニシリン系抗菌薬では 6-aminopenicillanic acid (6-APA)、セフェム系抗菌薬では 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA) 骨格を出発物質として化学修飾研究が行われた。ペニシリン系ではアンピシリン、カルベニシリンなどに続いて、富山化学が1976年にピペラシリンを創製した²⁾(Fig. 2)。ピペラシリンはその幅広い抗菌スペクトルと緑膿菌に対する強い抗菌力、さらに良好な体内

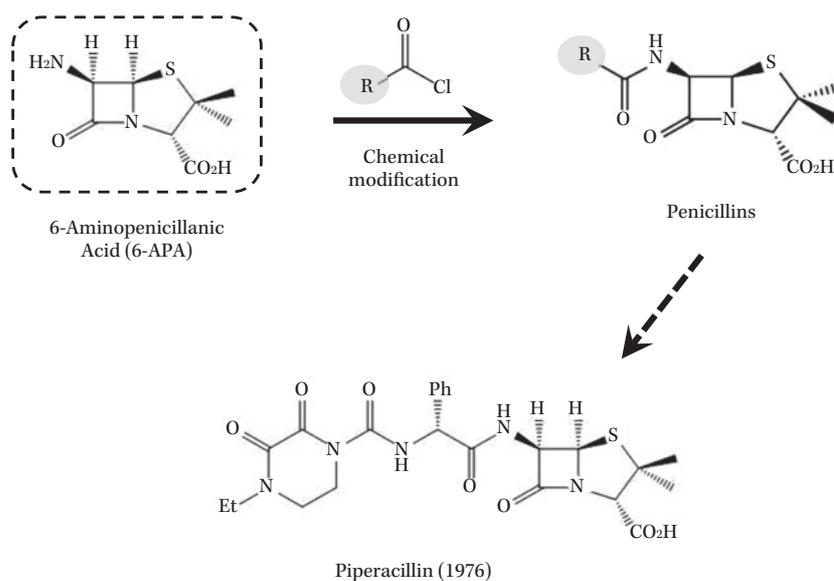


Fig. 2. Discovery of piperacillin by chemical modification of 6-APA

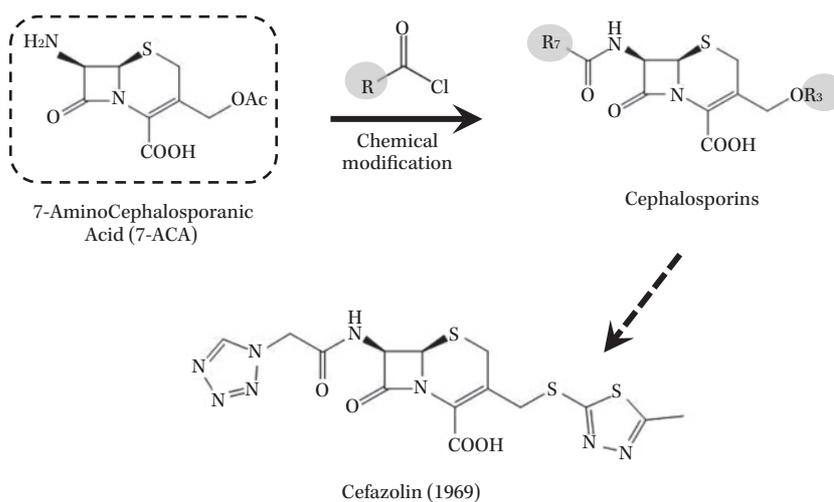


Fig. 3. Discovery of cefazolin by chemical modification of 7-ACA

動態を示すことから世界的にも高く評価された。ピペラシリンは大鵬薬品が1984年に発表した β -ラクタマーゼ阻害剤のタゾバクタムとの合剤として臨床現場で汎用されている。一方、セフェム系抗菌薬では、藤沢薬品（現：アステラス製薬）が1969年に創製したセファゾリン（1970年発表）が引き金となり世界的にも化学修飾研究が活発に行われた¹⁻³⁾ (Fig. 3)。1980年以降には、第三世代、第四世代セフェム系抗菌薬と呼ばれる新薬が次々と登場してきた。Leeらの報告によると、当時新規抗菌薬の登竜門であったアメリカ微生物学会主催の Interscience

Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) において1980年代に発表された新規抗菌薬の中でセフェム系抗菌薬の数は他のクラスの抗菌薬を大きく上回っていた⁴⁾。さらに驚くことに1980年から1990年前半までに開発されたセフェム系抗菌薬の約7割が日本企業により創製された薬剤であった^{3,4)}。

キノロン薬の研究開発では、1978年に杏林製薬で創製されたノルフロキサシン（1980年発表）がフルオロキノロン（ニューキノロン）薬の先駆けとなった (Fig. 4)。ノルフロキサシンはキノロン環

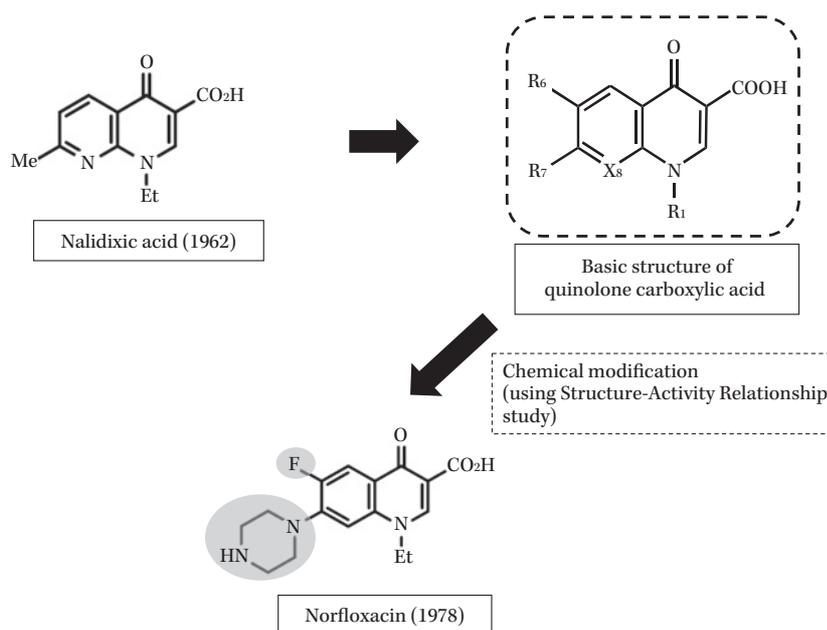


Fig. 4. Discovery of norfloxacin by chemical modification of quinolone carboxylic acid

Table 1. Fluoroquinolones presented at the ICAACs (1980-1990)

Year	Fluoroquinolones (Code No., Developer)
1980	Norfloxacin [AM-715, Kyorin] *
1981	Ofloxacin [DL-8280, Dai-ichi] *
1982	Enoxacin [AT-2266, Dai-nippon] *, Pefloxacin [1589 RB, Rhone-Poulenc]
1983	Ciprofloxacin [Bay o 9867, Bayer], Fleroxacin [AM-833, Kyorin] *
1985	Lomefloxacin [NY-198, Hokuriku] *
1986	Temafloxacin [A-62254, Abbott]
1987	Levofloxacin [DR-3355, Dai-ichi] *
1988	Tosufloxacin [T-3262, Toyama] *, Sparfloxacin [AT-4140, Dai-nippon] *
1990	Gatifloxacin [AM-1155, Kyorin] *

* Agents of Japanese origin

を基本骨格として展開した構造活性相関研究により見出された化合物で、緑膿菌を含むグラム陰性菌やブドウ球菌などのグラム陽性菌に抗菌力を示し尿路感染症、腸管感染症以外にも上気道感染症などに有効性を示した。本剤は米国メルク社に導出され世界初のニューキノロン薬としてグローバル製品となった。ノルフロキサシンの発見を契機に世界中でキノロン薬の化学修飾研究が活発に進められ多くの新規化合物が合成された。ノルフロキサシンに続きニューキノロン薬として、オフロキサシン、エノキサシン、シプロフロキサシン、レボフロキサシンなどが次々と開発された¹⁻⁴⁾。1980年から1990年の間にICAACで発表されたニューキノロン薬は12剤あるがそのうちの9剤は日本企業が開発した薬剤で

あった。セフェム系抗菌薬と同様キノロン薬の開発においても日本企業が世界をリードしていた⁴⁾(Table 1)。

セフェム系抗菌薬、キノロン系薬以外でも世界的にも高く評価された抗菌薬が日本企業により創製された。アミノ配糖体系抗菌薬ではカナマイシンの耐性機構の解明からアミカシンが1972年にブリストル・マイヤーズにより発見された。マクロライド系抗菌薬では酸への安定性を高めることにより経口吸収性を大きく改善したエリスロマイシンの誘導体クラリスロマイシンを1984年に大正製薬が創製した。カルバペネム系では1987年に住友製薬(現:大日本住友製薬)がメロペネムを開発し、さらに新規のβ-ラクタマーゼ阻害剤として大鵬薬品がタゾバクタムを

Table 2. Antibacterial agents of Japanese origin (1950-1990)

Chemical class	Original lead compounds	Japanese origin agents
[Natural product]		
β -Lactams		
· Penicillins	Penicillin G	Piperacillin (1976)
· Cephalosporins	Cephalosporin C	Cefazolin (1970)
· Carbapenems	Thienamycin	Meropenem (1987)
· β -Lactamase inhibitors	Clavulanic acid	Tazobactam (1984)
Aminoglycosides	Streptomycin	Kanamycin (1957) Amikacin (1972)
Tetracyclines	Tetracycline	
Chloramphenicols	Chloramphenicol	
Macrolides	Erythromycin	Clarithromycin (1984)
Glycopeptides	Vancomycin, Teicoplanin	
Polypeptides	Polymyxin B	Colistin (1950)
Lipopeptides	Daptomycin	
[Synthetic chemicals]		
Sulfonamides	Sulfanilamide	Sulfamethoxazole (1959)
Quinolones	Nalidixic acid	Norfloxacin (1980) Levofloxacin (1987)
Oxazolidinones	Linezolid	

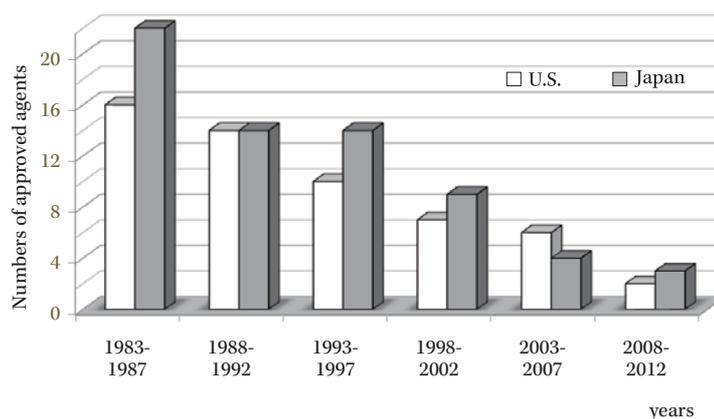


Fig. 5. Approval of antibacterial agents in the USA and Japan (1983-2012)

1984年に創製している²⁾。

日本発の抗菌薬でグローバルスタンダードとなった薬剤を抗菌薬のクラスごとに Table 2 にまとめたが、日本企業が化学修飾による創薬技術で抗菌薬の研究開発に大きな貢献をしていたことが窺える¹⁻³⁾。

II. 抗菌薬開発の停滞と AMR 菌の増加

日米とも新規抗菌薬開発は 1980 年代がピークとなり 1990 年代後半から抗菌薬の承認数は減少してきた^{3,5-7)} (Fig. 5)。近年抗菌薬の研究開発から撤退するか、または抗菌薬の研究開発の優先度を下げ収益性の高い生活習慣病やがんなど他の治療領域へ研究開発力をシフトする企業が増加してきている⁶⁻⁸⁾。この原因として、抗菌薬開発事業の収益性

の低さというビジネス面と化学修飾研究の限界、新規ターゲットの枯渇というサイエンス面での課題が指摘されている^{6,8)}。

抗菌薬開発の収益性が他の薬効群の医薬品に比べ低い理由として、投与期間が長期になる慢性疾患、生活習慣病に比べ感染症は投与期間が非常に短い、耐性菌の出現を抑えるために適正使用が推奨される、抗がん剤や生物製剤のような高薬価が望めない、後発品への切り替えの促進、さらに臨床試験におけるコストの高騰などの問題があげられている⁶⁻⁸⁾。

サイエンス面での課題として、従来進められてきた化学修飾手法による新規抗菌薬の創薬研究に限界がみえ始めたこと、新規創薬のターゲットや新しい

クラスの抗菌薬探索が困難になっていることが指摘されている⁶⁻⁸⁾。これまで多くの製薬企業が進めてきた化学修飾による新規抗菌薬の創薬アプローチでは、複雑に入り組んだ特許、高額になってきた原末コスト、既存薬との交叉耐性の克服、高い安全性の確保など多くの項目でハードルが高くなり、これらの課題を解決するための研究投資を躊躇する企業が増加している⁵⁻⁷⁾。一方、新しいクラス（新規骨格をもつ）を探索するという目的で、世界の大手製薬企業をはじめ多くの企業が Genomic 解析技術による新規ターゲットの探索や、数10万~数100万の化合物ライブラリーを用いた High throughput screening (HTS) によるスクリーニングを試みたが期待した結果は得られていない。この新規クラスの探索の困難さも各企業が新規抗菌薬の研究開発への意欲を失わせている原因の一つと考えられる⁹⁾。

抗菌薬開発を行う製薬企業数が急激に減少し始めた2000年頃を境にして、臨床現場での抗菌薬使用量の増加、不適切な使用により既存抗菌薬が効かない AMR 菌の増加が始まり、AMR が世界的に大きな脅威となってきた^{7,10)}。

米国の感染症学会 (IDSA) が AMR の問題を危機的な状況だとして2004年に発表した「Bad Bugs, No Drugs: As Antibiotic Discovery Stagnates... a Public Health Crisis Brews」というレポート¹¹⁾に続き、WHO が AMR 菌の増加・蔓延という世界的な危機に対して2011年の World Health Day に「Antimicrobial Resistance: No Action Today, No Cure Tomorrow」という警告を出した¹²⁾。その警告の中で WHO は、AMR は世界的な脅威であり、AMR により現在の抗菌薬治療ではコントロールできない感染症によって死亡リスクが高まる、抗菌薬発見以前の時代に逆戻りする危険性がある、医療費の高騰を引き起こす、近代医療（臓器移植、がん治療、外科手術）を困難にさせる、グローバルの経済・貿易などに大きな損失を与えるなど大きな問題を引き起こす可能性があり早急にグローバルレベルでの取り組みが必要だと訴えた。WHO は AMR 対策の項目として、抗菌薬の適正使用（人・動物への使用）、AMR 菌のサーベイランスの拡充・強化、アクティブな感染予防と制御、さらに AMR に有効な新しい抗菌薬、ワクチン、診断薬開発促進の必要性を示した¹²⁾。

2013年には、米国 CDC も「Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013」というレポートを出した¹³⁾。このレポートで CDC は、緊急の対応を要する耐性菌として、「悪夢の細菌」と呼ばれるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE)、クロストリジウム・ディフィシルと AMR 淋菌、深刻な耐性菌として多剤耐性アシネトバクター、Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) 産生腸内細菌科細菌、VRE, MRSA, 多剤耐性緑膿菌などをリストアップした¹³⁾。さらに、これらの AMR 菌による死亡数は米国でも23,000人にもなり、経済的損失も2兆円を超えると報告している¹³⁾。AMR 菌に起因する死亡数については、2016年に出された O'Neill の報告によると2013年での死亡数は低く見積もったとしても世界で70万人に達し、今後何も対策を行わなければ2050年に1,000万人の死亡が想定され、その死亡数の大半はアジア、アフリカで発生すると推定している¹⁴⁾。

WHO は、このような AMR による危機的な状況に取り組むため世界各国が AMR の対策アクションプランを作成することを提言した¹²⁾。その要請に基づき英国を皮切りに米国をはじめ世界各国で AMR 対策アクションプランが作成された¹⁵⁾。日本でも2016年に国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議から「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン」が提示された¹⁶⁾。このアクションプランの中には、1) 普及啓発・教育、2) 動向調査・監視、3) 感染予防・管理、4) 抗微生物剤の適正使用、5) 研究開発・創薬、6) 国際協力が含まれている。

III. 抗菌薬開発の促進に向けたグローバルでの取り組みの現状

WHO, CDC, IDSA のレポート、そして世界各国のアクションプランの中にも AMR に有効な新規抗菌薬の開発促進という項目が取り上げられ、AMR に有効な新規抗菌薬の開発は喫緊の課題となっている。しかし、前述したように多くの製薬企業がビジネス面、サイエンス面での課題から抗菌薬の研究開発から撤退し、新規抗菌薬開発のパイプラインが枯渇してきている。このような危機的な状況を打破するために欧米を中心に新規抗菌薬開発を促進する取り組み（新規抗菌薬の探索研究から臨床開発段階の研究開発を主に支援する“プッシュ型インセンティブ”と事業性・採算性を高める“プル型インセンティブ”）

Table 3. New antibacterial agents approved in USA since the “10×’20 Initiative (IDSA)” launched in 2010

Antibacterial agents	Year	Developer
Ceftaroline*	2010	Allergan (Activis)
Dalbavancin	2014	Allergan (Activis)
Tedizolid	2014	Merck (Cubist)
Oritavancin	2014	Merck (Cubist)
Ceftolozane*/Tazobactam*	2014	Merck (Cubist)
Ceftazidime/Avibactam	2015	Allergan (Activis)
Delafloxacin*	2017	Melinda (Rib-X Pharm.)
Meropenem*/Vaborbactam	2017	Melinda
Plazomicin	2018	Achaogen
Eravacycline	2018	Tetraphase
Omadacycline	2018	Paratek
Imipenem/Relebactam	2019	Merck
Pretomanid	2019	Global TB Alliance (Patho Genesis)
Lefamulin	2019	Nabriva
Cefiderocol*	2019	Shionogi

*Agents of Japanese origin

ブ”の導入)が動き始めている¹⁷⁻²⁰⁾。

米国では、2010年にIDSAがリーダーシップを取り2020年までの10年間に10個の新しい抗菌薬を開発するという「The 10×’20 initiative」キャンペーンを始めた²¹⁾。IDSAはこのキャンペーンを推進するために米国議会にも強い働き掛けを行った。その結果2011年にはAMRに有効な抗菌薬の開発に対して、製品の上市後5年間にわたる市場独占期間の延長、米国食品医薬品局(FDA)による迅速な審査・承認への対応などを盛り込んだ法律 Generating Antibiotic Incentives Now Act (GAIN)法が成立した。また2014年にはオバマ政権がAMR対策を重要な国家的課題として捉え、大統領令を発令しアクションプランが策定された¹⁵⁾。その具体策の一つとしてAMR対策に関する基礎的な研究を行うNIH, NIAID, 臨床開発段階での公的ファンドのBiomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA), さらに2016年に新たに設立されたAMRに特化した官民パートナーシップであるCARB-Xへの資金援助の増額も実施された²²⁾。このように、米国では創薬研究を促進するプッシュ型インセンティブ(官民パートナーシップによる共同研究やファンディング, 公的研究助成, 資金援助など)とともに抗菌薬開発の事業性(採算性)を高めるプル型インセンティブ(GAIN法の施行)も動き始めた^{23,24)}。欧州においても、EU政府、欧州製薬協会、アカデミアの連携で発足したInno-

vative Medicines Initiative (IMI)の中のNew Drugs for Bad Bugs (ND4BB)プログラムや英国の公的ファンドであるWellcome TrustのAMRに向けた抗菌薬開発促進事業も進められている^{19,20)}。2016年にWHOとDrugs for Neglected Diseases initiative (DNDi)の連携で設立されたGlobal Antibiotic Research and Development Partnership (GARDP)も、新規抗菌薬開発に向けた対応をグローバルで進めている²³⁾。

IV. 最近の新規抗菌薬開発状況と日本企業の貢献

米国では各種のプッシュ型インセンティブと現在世界的にも唯一のプル型インセンティブであるGAIN法の施行など抗菌薬開発促進策の効果により、2014年以降にFDAに承認される新規抗菌薬の数が徐々に増加している²⁵⁾。また米国における最近の抗菌薬開発パイプラインも2014年の頃に比べると強化されている²⁶⁾。

IDSAは2018年にサンフランシスコで開催されたIDweekのシンポジウム(Symposia79: Exploring the antibiotic pipeline)の中で“10×’20 initiative”キャンペーンによりすでに11個の新規抗菌薬が承認されたという報告をした。さらに2019年に入って新たにImipenem/Relebactam (Merck), Pretomanid (Global TB Alliance), Lefamulin (Nabriva)およびCefiderocol (Shionogi)の4品目が承認され2019年の段階ですでに15品目の新規抗菌薬開発がなされたことになり、IDSAの

“10×20 initiative” キャンペーンで大きな成果が出ている²⁷⁾ (Table 3)。

2010年以降米国で承認された新規抗菌薬の中に日本で創製された化合物も含まれている。武田薬品、アステラス製薬、湧永製薬がそれぞれ米国のベンチャー企業に導出した Ceftaloline, Ceftolozane, Delafloxacin が開発され承認されている。また日本発の既存抗菌薬であるメロベネムは Vaborbactam と、タゾバクタムは Ceftolozane との新たな合剤として開発され FDA から承認を受けており、Japanese Origin の化合物が米国における新規抗菌薬開発に現在も貢献している²⁵⁾。

WHO がまとめた 2017 年時点での世界の抗菌薬開発パイプラインを見ると、1980 年代に活発に新規抗菌薬の研究開発を推進していたグローバルの大手製薬企業や日本企業からの開発品が激減し、抗菌薬開発の主役は欧米のベンチャー企業やインドの製薬企業へと変化していた²⁸⁾。なお、このリストの中に日本発の新規抗菌薬開発品として含まれているのは、塩野義製薬のカルバペネム耐性グラム陰性菌に有効なシデロフォアセファロスポリン剤の Cefidoroocol (2019.11 に米国で承認された)、杏林製薬の肺への高い移行性を示す新規レスピラトリーキノロンの Lascufloxacin (2019.9 に日本で承認された)、そして Meiji Seika ファルマが開発中 (Ph1) の抗菌活性を有する新規 β -ラクタマーゼ阻害剤の 3 剤のみであった²⁸⁾。

V. 日本での新規抗菌薬開発における今後の課題とその対応策について

1980 年代から 1990 年代中頃までは世界的にも Japanese Origin の抗菌薬が数多く登場していたが、その後抗菌薬開発の収益性の低さと創薬シーズや新規ターゲットの枯渇などビジネス面とサイエンス面の課題が誘因となって、日本国内の製薬企業も抗菌薬開発から撤退し始めている。このような日本における新規抗菌薬開発の停滞状況を打破するという目的で、日本化学療法学会の中に産官学のメンバーによる「創薬促進検討委員会」が 2013 年に発足した²⁹⁾。この委員会での討議を踏まえ 2014 年には 6 学会から「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」という提言を関係各省の大臣に提出した。2016 年 2 月には第 2 弾目の提言として抗菌薬の適正使用などととも創薬促進への取り組みの

重要性を述べた「世界的協調の中で進められる耐性菌対策」をまとめた³⁰⁾。2016 年 4 月には日本政府も欧米各国にやや遅れて「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン」を公表した¹⁶⁾。そのアクションプランの中にも AMR 菌に有効な新規抗菌薬研究開発の推進が重要テーマの一つとして組み込まれている。一方、日本製薬工業協会 (製薬協) も 2017 年 4 月に「薬剤耐性 (AMR) 対策のための医薬品等研究開発促進策に関する提言」を厚生労働省に提出し、その中で抗菌薬創薬に関して官民パートナーシップによる AMR に特化した研究開発の仕組み作りなどを提言している³¹⁾。このような動きを受けた形で、日本医療研究開発機構 (AMED) を中心として産官学の連携による抗菌薬開発に関する協議会が動き始めている。また AMED の積極的な AMR に対する研究開発への関与もあり、アカデミア発の新規抗菌薬化合物の創薬研究への支援や医療研究開発革新基盤創成事業 (CiCLE) における研究開発課題の中にも新規抗菌薬の創薬研究に関するテーマが採択されている^{32, 33)}。このように日本国内においても AMED による創薬研究支援など新規 AMR 感染症薬の研究開発に対する所謂プッシュ型インセンティブが動き始めており、これらの促進策により新規抗菌薬の研究開発が再び国内でも活性化することが期待されている。

各種のプッシュ型インセンティブや GAIN 法の導入など抗菌薬開発への促進策が先行している米国では、前述したように 2000 年前半の状況に比べ抗菌薬開発パイプラインに改善がみられるようになり、IDSA の “10×20 initiative” キャンペーンの最終年である 2020 年末までに承認される新規抗菌薬数が当初の目標数の 2 倍にあたる 20 品目にまで届くのではないかと予測も出ている²⁵⁾。しかし、FDA から新規抗菌薬として 2018 年に承認された Plazomicin の開発を手掛けた Achaogen 社の倒産というショッキングなニュースが 2019 年 6 月に入ってきた³⁵⁾。ベンチャー企業にとって、市販後に必要な資金調達、安定供給のための生産体制への投資など製造承認取得後における資金不足が大きな課題となっている。Achaogen 社の倒産や抗菌薬開発を手掛けているベンチャー企業の経営状況悪化という状況から、米国では現在動いているプル型インセンティブ (GAIN 法など) に加え新規抗菌薬の承認後

における資金調達にも有効なプル型インセンティブである製造販売承認取得報奨制度 (Market Entry Rewards) などの導入が討議されている。一方、英国では NHS が NICE と連携して、試験的にプル型インセンティブとして抗菌薬の使用量・販売量に関係なく国 (英国 NHS) が選定した2つの新規抗菌薬を買い取る Delinked Subscription Model の導入検討が始まっている³⁶⁾。

現状では、新規抗菌薬開発の持続的な投資収益を可能にするプル型インセンティブがなければ企業規模にかかわらずいずれの製薬企業も財政的に抗菌薬開発を継続することが困難になり、抗菌薬開発の領域から撤退せざるを得なくなっている。そのような背景から日本国内でも製薬協がプル型インセンティブ制度の導入に関して2019年6月に「薬剤耐性 (AMR) に対する医薬品等の研究開発促進に向けた Pull 型インセンティブの導入に関する製薬業界からの提言」を厚生労働大臣に提出した³⁷⁾。この提言の中で、製薬協はプル型インセンティブの具体的な制度として、日本国内においても AMR に対する新規抗菌薬開発促進のために、製造販売承認取得報奨制度 (Market Entry Rewards)、他製品に適用できる市場独占期間の延長制度 (Transferable Exclusivity Extensions) の導入検討を提案している。現状では製薬協の提言のように日本国内においても、産官学の連携による新規抗菌薬創薬研究の促進とバランスの取れたプッシュ型とプル型インセンティブ制度を整えることが AMR に有効な抗菌薬開発を活性化するためにも非常に重要と考えられる³⁴⁾。2016年に始まった日本の AMR 対策アクションプランも2020年で5年となり現在新たな第二期5カ年プランが作成されているが、そのアクションプランの中の項目“AMR に有効な新規抗菌薬の研究・開発”において研究開発を促進する効果的なプッシュ型とプル型インセンティブの具体的な対応策が組み込まれることを期待している。

おわりに

抗菌薬開発における日本の貢献を過去から現在まで振り返ってみたが、1980~1990年代までの化学修飾を中心とした抗菌薬の研究開発で一時期日本企業が世界をリードしていた。しかし2000年を境に

欧米と同様日本においてもビジネス面、サイエンス面の課題から新規抗菌薬の研究開発から撤退する企業が増え、この領域におけるアクティビティが明確に低下している。このような状況を打破するために欧米では2010年頃から新規抗菌薬開発を促進するために種々のインセンティブが導入され、その効果もあり米国ではベンチャー企業を中心ではあるが新規抗菌薬開発が活発となり2014年以降FDAから承認される新規抗菌薬の数も増加している。米国で最近承認された新薬の中にも開発は米国のベンチャー企業が実施したが日本発の薬剤も含まれており、また直近の抗菌薬開発パイプラインリストの中にも少数ではあるが日本企業が開発している抗菌薬もみられ、現在でも日本企業がそれなりの存在感を示している。

AMR に有効な新規抗菌薬は世界的にも望まれており、日本においても抗菌薬開発が再び活発になり世界の感染症治療に貢献することが期待されている。そのためにも、サイエンス面では産官学の連携による創薬研究の促進、ビジネス面 (収益性の確保) ではバランスの取れたプッシュ型、プル型インセンティブの導入が重要である。

(追記) 本稿は、筆者が第67回日本化学療法学会総会 (2019年) におけるシンポジウム24「日本発の新規抗菌薬の現状」の中で、「日本発の抗菌薬開発の歴史と今後の展望について」と題して講演した内容に基づいてまとめたものである。

なお、本稿では抗結核薬の開発には触れなかったが、抗結核薬として大塚製薬が開発し2014年に欧州と日本で承認されたニトロイミダゾール系薬“Delamanid”，そしてシンポジウムでも取り上げられた微生物化学研究所が開発している新規抗結核薬 CPZEN-45 も日本発の抗結核薬として注目されていることを記しておきたい。

謝 辞

本稿をまとめるうえで大変貴重な助言と文献を提供していただきました慶應義塾大学薬学部の八木澤守正先生に深く感謝いたします。特に、先生が2017年にまとめられた総説「抗菌薬を概観する：過去、現在、そしてこれから。日化療会誌2017; 65: 149-67」は、日本における抗菌薬発展の歴史的背景と抗菌薬の現状の把握、将来の抗菌薬開発に向けた動向

を理解するうえで大変貴重な資料として参考にさせていただきます。

利益相反自己申告：著者平井敬二は杏林製薬株式会社の相談役として報酬を得ている。

文献

- 1) Fischbach M A, Walsh C T: Antibiotics for emerging pathogens. *Science* 2009; 325: 1089-93
- 2) Kumazawa J, Yagisawa M: The history of antibiotics: The Japanese story. *J Infect Chemother* 2002; 8: 125-33
- 3) 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
- 4) Lee V J, Miller G H, Yagisawa M: What's new in the antibiotic pipeline. *Curr Opin Microbiol* 1999; 2: 475-82
- 5) Cooper M A, Shlaes D: Fix the antibiotics pipeline. *Nature* 2011; 472: 32
- 6) Projan S J: Why is big Pharm getting out of antibacterial drug discovery? *Curr Opin Microbiol* 2003; 6: 427-30
- 7) Piddock L J V: The crisis of no new antibiotics--what is the way forward? *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 249-53
- 8) Fernandes P: The global challenge of new classes of antibacterial agents: an industry perspective. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 24: 7-11
- 9) Payne D J, Gwynn M N, Holmes D J, Pogliano D L: Drugs for bad bugs: Confronting the challenges of antibacterial discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 29-40
- 10) 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
- 11) Infectious Diseases Society of America: Bad Bugs, No Drugs. As antibiotic discovery stagnates... A public health crisis brews. 2004 <http://strama.se/wp-content/uploads/2016/04/Bad-Bugs-No-Drugs-White-Paper1.pdf>
- 12) Leung E, Welj D E, Raviglione M, Nakatani H: The WHO policy package to combat antimicrobial resistance. *Bull World Health Organ* 2011; 89: 390-2
- 13) Centers of Disease Control and Prevention: Antibiotic resistance threats in the United States, 2013 <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
- 14) O'Neill J: Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. The Review on Antimicrobial Resistance. 2016 https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf
- 15) The White House: National strategy for combating antibiotic-resistant bacteria. 2014 https://obamawhitehouse.archives.gov/sites/default/files/docs/carb_national_strategy.pdf
- 16) 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）。2016 <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>
- 17) 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
- 18) Rex J H, Outterson K: Antibiotic reimbursement in a model delinked from sales: a benchmark-based worldwide approach. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 500-5
- 19) Rex J H: ND4BB: addressing the antimicrobial resistance crisis. *Nat Rev Microb* 2014; 12: 231-2
- 20) DRIVE-AB: DRIVE-AB Report: Revitalizing the antibiotic pipeline - Stimulating innovation while driving sustainable use and global access. 2018 <http://drive-ab.eu/wp-content/uploads/2018/01/DRIVE-AB-Final-Report-Jan2018.pdf>
- 21) Infectious Diseases Society of America: The 10 × '20 initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drug by 2020. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1081-3
- 22) Outterson K, Rex J H, Jinks T, Jackson P, Hallinan J, Karp S, et al: Accelerating global innovation to address antibacterial resistance: introducing CARB-X. *Nat Rev Drug Dis* 2016; 15: 589-90
- 23) Sugden R, Kelly R, Davies S: Combating antimicrobial resistance globally. *Nat Microbiol* 2016; 1: 16187
- 24) Outterson K: New business models for sustainable antibiotics. 2014 <https://www.chathamhouse.org/publications/papers/view/197446>
- 25) Talbot G H, Jezek A, Murray B E, Jones R N, Ebright R H, Nau G J, et al: The infectious diseases society of America's 10 × '20 initiative (10 New systemic antibacterial agents US Food and Drug Administration approved by 2020): Is 20 × '20 a possibility? *Clin Infec Dis* 2019; 69: 1-11
- 26) Lepore C, Silver L, Theuretzbacher U, Thomas J, Visi D: The small-molecule antibiotics pipeline: 2014-2018. *Nat Rev Drug Dis* 2019; 18: 739
- 27) Urquhart L: FDA new drug approvals in Q3 2019. *Nat Rev Drug Dis* 2019; 18: 816
- 28) Theuretzbacher U, Gottwalt S, Beyer P, Butler M, Czaplewski L, Lienhardt C, et al: Analysis of the clinical antibacterial and antituberculosis pipeline. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: e40-50
- 29) 館田一博：抗菌薬開発停滞の打破に向けて。日内会誌 2013; 102: 2908-14
- 30) 創薬促進検討委員会，抗微生物適正使用推進委員会：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」。日化療会誌 2016; 64: 133-7
- 31) 日本製薬工業協会：薬剤耐性（AMR）対策のための医薬品等研究開発促進策に関する提言。2017 <http://www.jpma.or.jp/globalhealth/infection/amr/pdf/amr-proposal.pdf>

- 32) 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
- 33) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 革新基盤創成事業部：平成 29 年度「医療研究開発革新基盤創成事業 (CiCLE)：第 1 回公募」の採択課題について
https://www.amed.go.jp/koubo/07/01/0701C_00041.html
- 34) 平井敬二：新規抗菌薬を取り巻く R&D の状況 = 研究開発を促進するインセンティブの話題を含む。J J Antibiot 2018; 71: 335-43
- 35) Mullard A: Achaogen bankruptcy highlights antibacterial development woes. Nat Rev Drug Dis 2019; 18: 411
- 36) Department of Health and Social Care, Gov. UK: Development of new antibiotics encouraged with new pharmaceutical payment system. 2019
<https://www.gov.uk/government/news/development-of-new-antibiotics-encouraged-with-new-pharmaceutical-payment-system>
- 37) 日本製薬工業協会：薬剤耐性 (AMR) に対する医薬品等の研究開発促進に向けた Pull 型インセンティブの導入に関する製薬業界からの提言。2019
http://www.jpma.or.jp/globalhealth/infection/amr/pdf/amr_pull_incentive.pdf

History and prospects of development of antibacterial agents of Japanese origin

Keiji Hirai

Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., 6, Kanda Surugadai 4-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

The discovery of penicillin by Fleming and of streptomycin by Waksman, and the development of sulfonamides by Domagk in the 20th century revolutionized the treatment of bacterial infections. The discovery of further drug classes (e.g., more drugs of the aminoglycosides, tetracyclines, cephalosporins, macrolides, glycopeptides, quinolones, carbapenems) between 1930 and 1970, the so-called “Discovery of new classes era”, and the development of their derivatives by chemical modification from the 1970s to the late 1990s, the so-called “Chemical modification era”, has led to widespread therapeutic use of antibacterial agents. Many antibacterial agents of Japanese origin were developed during the “Chemical modification era”, contributing to the treatment of infectious diseases around the world. Consequently, antibacterial chemotherapy has become an important integral component of medical practice and contributed significantly to the health of the modern society and increase in life expectancy.

However, drug-resistant bacteria have continued to emerge and spread globally due to misuse and overuse of antimicrobials since the 1980s, and currently, antimicrobial resistance (AMR) has begun to pose a significant threat to human and animal health, and to global security and economy. AMR reduces the effectiveness of the existing antimicrobial agents against infectious diseases and actually represents a step backward in modern medicine, towards the pre-antibiotic era.

New antimicrobial agents to counter AMR are urgently needed; however, the current development pipeline is weak and not sufficient to keep up with the pace of emergence of resistance. Over the past two decades, many pharmaceutical companies, including Japanese companies, withdrew from antimicrobial R&D due to scientific challenges, as it proved difficult to discover new classes of agents and new targets, and economic challenges, namely, low returns for investments. To overcome these challenges, several push and pull incentives are currently being provided for supporting drug-discovery researches to counter AMR, reduce the clinical and regulatory burden, and extend market exclusivity in USA and Europe. The innovative incentives will become a very important strategy to stimulate antimicrobial R&D globally to counter AMR.

Recently, these incentives to facilitate and promote antimicrobial R&D have contributed to an increase in the number of approved agents and strengthening of the pipeline of new agents directed against pathogens showing AMR in the USA.

I would like to provide an overview of the contribution of antibacterial agents of Japanese origin for the control of past and present bacterial infectious diseases, and to discuss the prospects of development of new antibacterial agents in Japan.