教育講演

9. 新規抗菌薬の開発

松本 哲哉

Key words : 新規抗菌薬, 耐性菌, 創薬促進, ドラッグ・ラグ, 抗菌薬の適正使用

はじめに

抗菌薬はこれまで多くの恩恵を人々にもたらしてきた。以前は死因の上位を占めていた各種の感染症は抗菌薬が一般的に使用されるようになってから激減し、感染症の脅威は去ったかのように思えた。しかし、現在でも感染症の問題は克服されておらず、逆に今後、深刻になる可能性が大きいことが指摘されている。その一方で、抗菌薬の開発は明らかに衰退しており、感染症に対抗できる新たな手段に期待できなくなっている。そこで本稿では、私たちを取り巻く感染症の状況を踏まえて、今後、なぜ新規抗菌薬の開発に注力する必要があるのかについて解説する。

1. 抗菌薬によってもたらされた恩恵

これまでの感染症の歴史をさかのぼってみると、人類が感染症の治療薬として抗菌薬を使えるようになったのは 1940 年代以降である。最初

に 1928 年に Alexander Fleming がペニシリンを発見し、Ernst B. Chain と Howard Walter Florey が薬として実用化するまで十数年を要している。しかし、これが発端となって抗菌薬の開発は黎明期を迎え、各種の抗菌薬が開発され、臨床の現場で広く使用可能となった(表 1)。さらに各種のワクチンも使用可能となり、衛生環境の改善も伴って 1940 年代頃まで世界的に死因の上位を占めていた肺炎や結核、消化管感染症などの主要な感染症はその後激減した。これにより社会全体に感染症はすでに制圧されたかのような雰囲気広がり、「感染症の時代は終わった」という考えも広まった。

2. 現在の感染症の状況と必要とされる方策

抗菌薬の開発などによって感染症が制圧されてしまったかという点、実際はまだ現在でも世界の死因の約 4 分の 1 は感染症で占められている。最近の世界的な死因の統計結果¹⁾(図 1)を見ると、各種の感染症がいまだに死因の上位

東京医科大学微生物学分野

111th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational Lecture : 9. Discovery and development of new antimicrobial agents.

Tetsuya Matsumoto : Department of Microbiology, Tokyo Medical University, Japan.

本講演は、平成 26 年 4 月 12 日(土)東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

表 1. 抗菌薬開発の歴史

系統	1940年代	1950年代	1960年代	1970年代	1980年代	1990年代	2000年以降
ペニシリン	ペニシリンG		アンピシリン オキサシリン	アモキシシリン	ピペラシリン アモキシシリン/ クラブラン酸	スルバクタム/アンピシリン	ピペラシリン/タゾバクタム
セフェム			セファロチン	セファゾリン セファレキシム	セファクロル セフメノキシム セフメタゾール セフォチアム セフォタキシム セフォペラゾン セフトリアキソン セフトジジム セフトボキシム ラタモキシフ フロモキシフ	セフジニル セフピロム セフェピム セフォゾラン セフシトレン セフカベン	
カルバペネム					イミペネム	パニペネム メロペネム	ドリペネム ビアペネム デビペネム
モノバクタム					アズトレオナム		
ホスホマイシン					ホスホマイシン		
キノロン					ノルフロキサシン オフロキサシン シプロフロキサシン	トスフロキサシン スパルフロキサシン レボフロキサシン	ガチフロキサシン バズフロキサシン プラリフロキサシン モキシフロキサシン ガレノキサシン シタフロキサシン
マクロライド		エリスロマイシン		ジョサマイシン	ロキタマイシン	クラリスロマイシン ロキシスロマイシン	アジスロマイシン
リンコマイシン				クリンダマイシン			
テトラサイクリン				ミノサイクリン ドキシサイクリン			
アミノグリコシド		ストレプトマイシン カナマイシン		ゲンタマイシン トブラマイシン	アミカシン イセパマイシン	アルベカシン	
サルファ剤				ST合剤			
グリコペプチド					バンコマイシン	テイコブラニン	
ストレプトグラミン							キヌプリスチン/ダルホプリスチン
オキサゾリジノン							リネゾリド
リボペプチド							ダプトマイシン
ケトライド							テリスロマイシン

文献2より筆者作成

図1. 世界の10大死因(2011年)

を占めており、それらを合わせると首位にも匹敵するほどである。なぜ多くの抗菌薬が使用可能になったにもかかわらず、いまだに感染症が大きな問題となっているのか。その背景としては、①主に発展途上国における衛生環境や医療体制の不備、②現時点で有効な治療薬がない感染症の存在、③耐性菌の出現および増加などが挙げられる。

感染症のこれらの課題に対して、私たちが今後さらに取り組まなければならないことは多々ある。発展途上国に対してはグローバルヘルス分野への貢献を目的として、日本企業も各種薬剤の開発に力を入れている。また、日本も含めて世界の国々が発展途上国の衛生環境や医療の改善のための援助を行い、感染による死亡率も減少傾向を示している。しかし、根本的には各国の政情不安や貧困に絡んだ問題が大きいので、その問題の解決が重要と思われる。

有効な治療薬がまだ見つかっていない感染症としては、新興感染症として話題となっている重症熱性血小板減少症候群(severe fever with thrombocytopenia syndrome: SFTS)や中東呼吸器症候群(middle east respiratory syndrome: MERS)などが有名であり、さらにいまだに猛威

を振るっているデング熱などの各種感染症に対しても有効な治療薬がなく、今後の開発が期待される。

耐性菌に対する対策の中には感染対策の徹底による耐性菌の伝播の予防も含まれるが、それだけでは限界があり、やはり耐性菌に有効な新薬の開発も重要と考えられる。

3. 耐性菌の問題の深刻化

我が国においては、多剤耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)が1980年代から各医療機関で分離頻度が増加し、現在でも臨床現場で分離される耐性菌のトップとなっている。さらに2000年代以降は多剤耐性緑膿菌(multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: MDRP)が院内感染の原因菌として注目されるようになり、extended spectrum β -lactamase (ESBL)産生菌の分離例が国内で急増している。さらに表2に示すように各種の耐性菌が分離されており、院内だけでなく市中の感染例でも耐性菌の存在が問題となっている。

また、耐性菌の問題が深刻になっているもう

表 2. 主な多剤耐性菌の特徴と最近の傾向

多剤耐性菌	耐性を示す抗菌薬	傾向
MRSA	β-ラクタム全般, キノロン, アミノグリコシド, マクロライドなど	米国で市中感染型が急増, 国内では院内感染型が減少傾向
VRE	<i>Enterococcus faecium</i> の場合はバンコマイシン, β-ラクタム全般, キノロン, アミノグリコシド, マクロライドなど	欧米, アジアではすでに広く浸透, 国内ではまれ
MDRP	単独ではコリスチン以外はすべて耐性	アジアで増加傾向, 国内は緑膿菌全体の数%程度
ESBL産生菌	ペニシリン, 第1～4世代セファロスポリン	アジアを中心に急増, 国内でも増加傾向
AmpC β-ラクタマーゼ産生菌	ペニシリン, 第1～3世代セファロスポリン	欧米, アジアで増加, 国内では大腸菌, 肺炎桿菌の数%程度
メタロ-β-ラクタマーゼ産生菌	アズトレオナム以外のβ-ラクタム全般	緑膿菌における頻度が高いが, 腸内細菌科に広がる傾向
多剤耐性アシネトバクター	コリスチン, チゲサイクリン以外はすべて耐性	米国, アジア各国で急増, 国内ではまれ
NDM-1 産生菌	コリスチン, チゲサイクリン以外はすべて耐性	インドを中心に流行, その他世界各地で分離, 国内ではごくまれ
KPC産生菌	コリスチン, チゲサイクリン以外はすべて耐性	米国を中心に流行, その他世界各地で分離, 国内ではごくまれ

1つの要因としては, 耐性を示す薬剤が広範囲におよび, 多剤耐性を示す菌が増加していることが挙げられる。その傾向が顕著なのがグラム陰性菌であり, 多剤耐性アシネトバクター (multiple drug-resistant *Acinetobacter*: MDRA) は特に海外で広がりを見せている。また, カルバペネム耐性腸内細菌 (carbapenem-resistant enterobacteriaceae: CRE) の増加が特に米国など海外で深刻になってきている。これはNDM-1 (New Delhi metallo-beta-lactamase-1) 産生菌やKPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) 産生菌を含んだ総称的な耐性菌の名称である。CREは感染症の治療の切り札的存在であるカルバペネム系抗菌薬が無効であり, 我々にとって身近な存在である大腸菌や肺炎桿菌などの菌による感染症の治療がCREの出現によってかなり困難になってきている。特に米国Centers for Disease Control and Prevention (CDC) はCREの増加に危機感を募らせ, 「悪魔の耐性菌 (nightmare bacteria)」と呼び, 警告を発している。

このように耐性菌は新たな耐性菌の出現とと

もに, 多くの抗菌薬に耐性を示す多剤耐性の菌が増加する傾向にある。また, 耐性菌の問題は日本に比べて海外ではより深刻な状況にあり, 選択可能な抗菌薬がほとんど残されていない高度な耐性菌も広がってきている。この状況を受けてWorld Health Organization (WHO) は2011年に「世界的に耐性菌の問題は深刻な状況となっており, すぐにしかるべき対策を取らなければ治療ができなくなる」旨のメッセージを発信している²⁾。

4. 耐性菌の問題に立ち向かうための方策

上記のように耐性菌の問題が深刻になってきている状況において, 私たちがなすべきことがいくつか挙げられる。米国感染症学会は耐性菌に立ち向かうために重要な4つの手段として, ①耐性菌の状況把握, ②耐性菌の伝播防止, ③抗菌薬の適正使用, および④新規抗菌薬の開発を挙げている³⁾。すなわち, 耐性菌の状況を知り, 広げないように対策を行い, 抗菌薬を適正に使

文献3をもとに一部改変

図2. 米国で新しく承認を受けた抗菌薬の推移

用することで耐性菌のリスクを軽減することを提言している。ただし、それらを全て実施したとしても問題を解決できるわけではなく、新しい抗菌薬の開発も手段の1つに加えられている。

抗菌薬の開発については、耐性菌の出現と抗菌薬の開発は“いたちごっこ”であるという表現がしばしば聞かれる。確かにこれまでの歴史を見るとその傾向は否めない。ただし、現在はその“いたちごっこ”さえできなくなってきたのが実状であり、耐性菌の進化が抗菌薬開発よりもかなり先を行き始めていると言える。

5. 抗菌薬開発の歴史と現在の状況

これまで抗菌薬の開発には多数の企業がしのぎを削ってきた。特に1980年代および1990年代は国内外の製薬企業がこぞって抗菌薬の開発を進め、さらに多くの抗菌薬が利用できるようになった。特に日本の企業も様々な抗菌薬の開発に貢献し、優れた抗菌薬を開発してきた⁴⁾。しかし時代とともに抗菌薬の開発は陰りがさし、現在では多くの製薬会社が開発から撤退してい

る。これにより新しく承認される抗菌薬の数も顕著に減少している。この状況は図2に端的に示されており、米国で承認された抗菌薬の数は著明に減少している³⁾。新しく承認される抗菌薬がほとんどない状況は、米国だけでなく欧州や日本でも認められる。この傾向は一時的な現象とは考えられず、今後も新規抗菌薬はほとんど世に出ることは期待できない状況となっている。

6. なぜ抗菌薬は開発されないのか？

新しい抗菌薬がほとんど開発されなくなった背景には、薬剤による収益の差が大きいと考えられる。すなわち、図3に示すように2013年の国内の売り上げトップ10を薬効別に比較してみると、抗腫瘍薬がトップで、高血圧、糖尿病、高脂血症などの慢性的な疾患の治療薬がそれに続いている⁵⁾。抗菌薬は7番目に位置しているが、収益そのものは他の薬剤に比べて低いのが現状である。その理由としては、感染症は基本的に急性疾患が大半を占めており、抗菌薬による治療は比較的短期間のうちに終了することが多い。

文献5をもとに筆者作成

図3. 国内の売り上げトップ10の薬効 (2013年)

継続的に使用される慢性疾患の治療薬などに比べると、製薬会社にとって利益をあまり生み出さない抗菌薬を開発するメリットは少ないと言える⁶⁾。

7. 抗菌薬開発が抱える問題点

上記のように、製薬企業は収益性が低いために抗菌薬開発から撤退した、という説明は誤りではないと思われる。ただし、それだけで一義的に理由を説明するのも偏った見方であり、それ以外にも考えておかなければいけない背景がいくつか挙げられる⁷⁾。その1つは、画期的な抗菌薬を開発する難しさである。新しい抗菌薬に求められることは、従来にない作用や特徴を有する薬剤であるが、これまでに多くの抗菌薬が開発されたことで、そのような画期的な薬剤を開発することは難しくなっている。

次に抗菌薬開発にかかる費用も大きな課題となる。抗菌薬に限らず、新薬の開発には膨大な費用が必要であるが、全ての新薬が開発を成功するわけではなく、製薬会社はそのリスクを背

負わなければならない。

また、抗菌薬の開発に必要な期間の長さも重要である。図4はこれまでに開発された主要な抗菌薬が発見から発売に至るまでの期間を示しているが、1990年代頃までは5～10年で開発できた薬剤が、最近では10～20年、あるいはそれ以上の期間を要している。抗菌薬の開発は種(シーズ)となる有望な物質を数多くの候補の中からスクリーニングして見つけ出し、それを長い年月をかけて有効性や安全性を評価していく作業であり、種から大木まで成長できるのはごくわずかであると言える。このように長い年月をかけてようやく利益を生み出す新薬の開発を続けていくためには、製薬企業は長期的展望に立った戦略が必要であり、株主の厳しい要求にも応えなければならない困難さもあると思われる。

さらに新規抗菌薬の開発に大きなハードルとなっているのが許認可の問題である。新薬は承認を得るまでに、基礎的な評価や臨床治験の課程で有効性や安全性を証明しなければならない。以前に比べると、この評価の基準も厳しくなっており、開発途中で断念せざるを得なくな

図 4. 新規抗菌薬の発見から発売に要する期間の推移

る抗菌薬も多い。

8. 現在の抗菌薬の開発状況

表 3 は国内外で現在開発中の抗菌薬をまとめたものである。一見すると数多くの抗菌薬が開発されており、これまで述べてきたことと矛盾しているように思われる。ただし、以前はこれと比べものにならないくらい数多くの抗菌薬が開発されていたため、現在の抗菌薬開発が盛んであるとは言い難い。また、これまで多くの薬剤が途中で開発を断念せざるを得ない状況にあったことを考慮すると、実際に臨床で使えるようになる薬剤はこの表の中の一部と考えられる。

抗菌薬に限定されるわけではないが、多くの薬剤が開発途中で断念され、世に出なくなる現実を「死の谷 (death valley)」と呼んでいる。開発が中止に至る理由は様々であるが、薬剤自体に有効性や副作用の面で問題が生じた場合だけ

でなく、開発の段階で承認機関が求める条件をクリアできなかった場合もある。また、欧米では特にベンチャー企業を主体とした新薬の開発が盛んであり、抗菌薬も数多くのベンチャー企業の挑戦の中から有望な薬剤が生み出されている場合が多いため、開発に必要な莫大な資金が調達できず企業自ら断念することもある。

9. 抗菌薬の開発とドラッグ・ラグ

開発された抗菌薬は正式にそれぞれの国の承認を得ることで、実際に臨床の現場で使用可能となる。本来であれば、承認の時期に多少のずれが生じることはあっても、使用可能な抗菌薬の種類に違いはないはずである。しかし、現状では海外ですでに使用されているにもかかわらず、国内ではまだ使用不可能な状態に置かれている抗菌薬が少なからず存在する。これを一般的にドラッグ・ラグ (drug lag) と呼んでいる。その 1 例としてコリスチンが挙げられ、現在、

表 3. 国内外の新規抗菌薬の開発状況

抗菌薬	分類	企業	欧米	国内
Ceftaroline	抗MRSAセフェム	Forest, AstraZeneca, 大日本住友製薬	承認済	phase 1
Ceftobiprole	セフェム	Basilea	EUで承認済	未開発
S-649266	セフェム	塩野義製薬	phase 1 (米国)	phase 1
Ceftolozane/TAZ	セフェム+BLI	Cubist	phase 3	未開発
Ceftazidime/AVI	セフェム+BLI	AstraZeneca, Forest	phase 3	phase 3
Ceftaroline/AVI	セフェム+BLI	Forest	phase 2	未開発
MK-7655	BLI	Merck	phase 2	未開発
BIPM/RPX7009	カルバペネム+BLI	Rempex	phase 1 (米国)	未開発
BAL-30072	BLI	Basilea	phase 1 (EU)	未開発
Aztreonam/Avi	モノバクタム+BLI	AstraZeneca	phase 1 (EU)	未開発
Delafloxacin	キノロン	Melinta	phase 3	未開発
Nemonoxacin	キノロン	WarnerChilcott	phase 3 (米国)	未開発
Avarofloxacin	キノロン	Furiex	phase 2	未開発
Zabofloxacin	キノロン	Paramount	phase 2 (米国)	未開発
Finafloxacin	キノロン	MerLion	phase 2 (米国)	未開発
KPI-10	キノロン	Kalidex	phase 1 (米国)	未開発
DS-8587	キノロン	第一三共	未開発	phase 1
KRP-AM1977	キノロン	杏林	未開発	phase 1
GSK-2140944	Gyr/Topo阻害	GSK	phase 1	未開発
AZD-0914	Gyr/Topo阻害	AstraZeneca	phase 1 (米国)	未開発
Tedizolid	オキサゾリジノン	Cubist, Bayer	承認済み (米国), phase 3 (EU)	phase 3
Radezolid	オキサゾリジノン	Melinta	phase 2 (米国)	未開発
MRX-I	オキサゾリジノン	MicRx	phase 1 (米国)	未開発
Dalbavancin	グリコペプチド	Durata	承認済み (米国), phase 3 (EU)	未開発
Oritavancin	グリコペプチド	TheMedicines	phase 3	未開発
TD-1792	ヘテロダイマー	Theravance	phase 2 (米国)	未開発
TD-1607	ヘテロダイマー	Theravance	phase 1 (米国)	未開発
Omadacycline	テトラサイクリン	Paratek	phase 3 (米国), phase 1 (EU)	未開発
Eravacycline	テトラサイクリン	Tetraphase	phase 3 (米国), phase 2 (EU)	未開発
Solithromycin	ケトライド	Cempra, 富山化学	phase 3 (米国, EU)	phase 1
Plazomicin	アミノグリコシド	Achaogen	phase 2 (米国)	未開発

BLI : β -ラクタマーゼ阻害薬

国内でもようやく承認に向けた手続きが進められているが、海外では通常使用される抗菌薬の中の1つに過ぎない。国内でどうしても使用したい場合は医師の個人輸入に頼るしかないが、様々な制限がある。このように、ある薬剤が国内の承認を受けていないために、海外であれば助かる感染症が国内では治療できないという現実を私たちはもっと強く認識する必要があると思われる。

さらに、表3にも示すとおり、欧米では盛んに開発されている抗菌薬が、まだ日本では開発段階にも至っていないものが数多くみられる。これによりドラッグ・ラグの問題は今後さらに深刻になると予想される。この問題を解決するには、国の新薬の承認のあり方の検討や、国内でも開発が進めやすい環境作りが必要と思われる。

10. 抗菌薬の開発を促進する動き

抗菌薬開発の停滞と菌の耐性化の問題は、海外ではかなり危機感を持って受け止められ、その解決に向けた活動も行われている⁸⁾。米国では米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America：IDSA）が中心となり、大学などの研究機関、行政、製薬企業が一体となって新薬の開発に取り組む活動を進めている。「The 10×'20 Initiative」プロジェクトと呼ばれるこのプロジェクトは2020年までに10個の新しい抗菌薬を創出することを目標としている⁹⁾。行政側もこの活動を支援するために、GAIN ACT法案（The Generating Antibiotic Incentives Now Act of 2011）という法律を施行し、米国Food and Drug Administration（FDA）による審査期間の短縮や5年間の市場独占期間の延長などを含めた優遇策を実施している。

EUにおいては、欧州製薬団体連合会（European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations：EFPIA）と組んで、官民が協力して新薬を開発するプロジェクトを支援している。革新的医薬品イニシアティブ（Innovative Medicines Initiative：IMI）と呼ばれるこの活動では、コンソーシアムによる情報共有や共同研究の推進を柱とし、抗菌薬だけが対象ではないが総額2億4,600万ユーロの助成を行っている。

日本においては、日本化学療法学会が中心となり創薬促進検討委員会（委員長：舘田一博）が発足しており、日本感染症学会、日本臨床微生物学会、日本環境感染学会、日本細菌学会、日本薬学会とともに、新規抗菌薬の開発に向けた6学会提言¹⁰⁾をまとめ、関係省庁をはじめ、企業、大学・研究機関、さらに一般の国民の方々にも広く抗菌薬開発の必要性を認識してもらう活動を始めている。ただし、国内における活動はまだ始まったばかりであり、具体的な成果はこれからの活動に期待される。

11. 現時点において実施できる対策

これまで述べてきたように抗菌薬の開発はかなり時間のかかることであり、今すぐに取り組んだとしてもその成果が得られるのはまだ先のことになる。そのような状況において、臨床の現場ですぐに取り組むべき対策は「抗菌薬の適正使用」であり、現在使える抗菌薬をいかに温存してその有効性を長く保たせるかにある。抗菌薬を適正に使用するポイントとしては、「Hit fast, Hit hard!」と称されるように、症例に応じて適切な抗菌薬を選択し、早期から十分な投与を行うことが重要である。その後、こまめに治療効果を評価しながらダラダラと長期間使用しないことも大切である。そのためには培養をはじめとする細菌検査を怠らず、検査結果を参考にしながら治療薬の見直しを行う必要がある。

おわりに

新薬の開発については、抗菌薬だけを特別扱いすべきではないというご意見もあると思われる。ただし、私たちが予想する以上に耐性菌の問題は深刻になってきており、これに対抗する手段としての新薬の開発は今後の感染症診療を左右する重大な事項である。新規抗菌薬の開発が停滞している背景には複雑な要因があり、企業だけにその責任を押しつけるのは適切ではないと思われる。今後の問題の打開には、抗菌薬の創薬に向けた環境作りが必要であり、企業とともに大学・研究機関、学会が上手く連携し、政府や関係省庁がそれを積極的に後押ししてもらう必要がある。内科の医師だけでなく、医療に携わる多くの方々にこの状況をご理解いただき、新規抗菌薬の開発についてご賛同を賜うことができればと思っている。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：松本哲哉：講演料

(MSD, ファイザー, Meiji Seikaファルマ)

文 献

- 1) World Health Organization : The top 10 causes of death. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
- 2) Chan M : Antimicrobial resistance : no action today, no cure tomorrow. World Health Organization. http://www.who.int/dg/speeches/2011/WHO_20110407/en/
- 3) IDSA, Antibiotic Resistance Fact Sheet 2013. <http://www.idsociety.org/AntibioticResistanceFactSheet-April2013.pdf>
- 4) 八木澤守正 : 抗菌薬開発の現状と展望. 日本化療誌 52 : 761-770, 2004.
- 5) アイ・エム・エス・ジャパン : 医薬品市場統計. Medicament News 2152 : 2014.
- 6) Spellberg B : New Antibiotic Development : Barriers and Opportunities in 2012. Alliance for the Prudent Use of Antibiotics. <http://www.tufts.edu/med/apua/news/news-newsletter-vol-30-no-1-2.shtml>
- 7) Cole ST : Who will develop new antibacterial agents? Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 369, 2014.
- 8) National Research Council : Technological Challenges in Antibiotic Discovery and Development : A Workshop Summary. National Academies Press(US). 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK200814/>
- 9) 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 50 : 1081-1083, 2010.
- 10) 日本化学療法学会 : 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. http://www.chemotherapy.or.jp/notice/168_1.pdf