



2016年9月28日放送

「新規抗菌薬開発の再興の緊急性」

東京医科大学 微生物学教授
松本 哲哉

抗菌薬開発の歴史と感染症の現状

これまでの抗菌薬開発の歴史を振り返ってみますと、フレミングが1920年代にペニシリンを発見し、最初の抗菌薬として実用化されたのが1940年

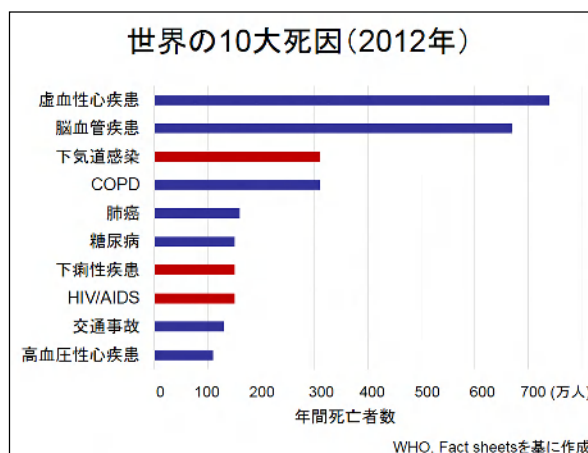
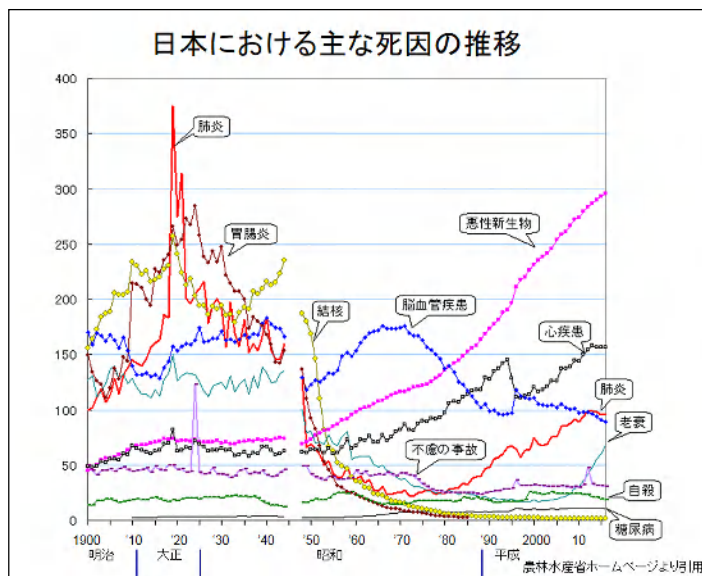
これまでに国内で発売された代表的な抗菌薬							
系統	1940年代	1950年代	1960年代	1970年代	1980年代	1990年代	2000年以降
ペニシリン	ペニシリンG		アンピシリン オキシシリン	アモキシシリン	ピペラシリン アモキシシリン/クラヴァン酸	スルバクタム/アモキシリン	ピペラシリン/タム/バクタム
セフェム			セファロチン	セファリン セファレキシチン	セフトロロム、セフトメキシム セフトリアキム、セフトチアム セフトキシム、セフトピラン セフトリアキム、セフトジアム セフトロキム、ラモキシセフ フロキシセフ	セフトロロム セフトロム セフトピラン セフトチアム セフトロキム セフトピラン セフトロキム	
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 テビペネム
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					フルロキサシチン オフロキサシチン シプロフロキサシチン	トスフロキサシチン スルフロキサシチン レボフロキサシチン	ガチフロキサシチン バズフロキサシチン バルフロキサシチン モキシフロキサシチン バルキサシチン シタフロキサシチン
マクロライド		エリスロマイシン		ジョキサマイシン	ロキタマイシン	クラリスロマイシン ロキシテロマイシン	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	アミカシチン イソパマイシン	アルボキサチン	
サルファ剤				ST合剤			
グリコペプチド					バンコマイシン	テイクオラン	
ストレプトグラミン							キヌカリスチン/ダルホリスチン
オキサリジノン							リネゾリド
リポペプチド							ダプトマイシン
ケトライド							テリスロマイシン
グリシルサイクリン							チゲサイクリン
ポリペプチド							コリスチン

代になります。その後、約70年の間に抗菌薬の研究開発は盛んに進められ、これまで数多くの抗菌薬が発売されました。

さて、日本では1940年頃までは死因の上位は肺炎や胃腸炎、結核などの感染症が占めていました。しかし、抗菌薬に加えて、ワクチンの開発や衛生環境面の改善も進み、1950年代以降、感染症によって亡くなる人は激減しました。世界的にも感染症を取り巻く状況は改善し、我々は抗菌薬によって多大な恩恵を受けてきたことがご理解いただ

けると思います。

では、もう感染症の問題は解決したのでしょうか？残念ながらその答は NO とは言わざるを得ません。WHO の集計では 2012 年の時点でも世界の 10 大死因の中に 3 つの感染症が入っています。また、ここ数年でもエボラ出血熱や MERS ウイルス感染症、ジカ熱など新たな感染症のアウトブレイクが次々に起こって社会の混乱が生じました。これらのいわゆる新興・再興感染症は、今後もいつ何が起こるか予想することは困難ですし、いまだに治療薬がない感染症も多く認められます。



深刻化する耐性菌問題と対策アクションプラン

また、耐性菌の問題も深刻です。MRSA や緑膿菌に加えて、新たに ESBL 産生菌やカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) などさまざまな耐性菌が増加傾向にあります。海外ではさらに深刻で、例えば米国では多くの感染者、死亡者が出ており、年間 2 万 3 千人の人が耐性菌による感染症が原因で亡くなっています。

それでは耐性菌の問題を解決するための方策として、何が考えられるのでしょうか？まず最初に挙げられるのは、抗菌薬の適正使用です。現在利用可能な抗菌薬を適正に使用して耐性菌の発生を抑えるという考え方ですが、最近では Antimicrobial Stewardship と呼ばれる取り組みも注目されています。

また、今年開催された伊勢志摩サミットではホスト国である日本は薬剤耐性 (AMR) 対

米国における各種耐性菌の年間推定患者数と死亡者数

耐性菌	推定患者数	推定死亡者数
MRSA	80,000	11,000
耐性肺炎球菌*	1,200,000	7,000
ESBL産生菌	26,000	1,700
VRE	20,000	1,300
カルバペネム耐性腸内細菌	9,300	610
多剤耐性アシネトバクター	7,300	500
多剤耐性緑膿菌MDRP	6,700	440

※臨床で通常用いられる抗菌薬に耐性の肺炎球菌
米国CDC, ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS in the United States, 2013を基に作成

策アクションプランを公表し、今後、積極的に耐性菌対策に取り組む姿勢を示しました。2020年には抗菌薬の使用量を3分の2に減らす成果指標が掲げられました。それに伴い、耐性菌が2014年と比べて、およそ半分から3分の1程度に減らすことが目標となっています。

成果指標(ヒトの抗微生物剤の使用量)		成果指標(主な微生物の薬剤耐性)		
指標	2020年(対2013年比)	指標	2014年	2020年(目標値)
全体	33%減	肺炎球菌のペニシリン耐性率	48%	15%以下
経口抗菌薬※	50%減	黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率	51%	20%以下
静注抗菌薬	20%減	大腸菌のフルオロキノロン耐性率	45%	25%以下
※セファロスポリン、フルオロキノロン、マクロライド系薬		緑膿菌のカルバペネム耐性率	17%	10%以下
薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン		大腸菌・肺炎桿菌のカルバペネム耐性率	0.1-0.2%	同水準
		薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン		

私個人としては、抗菌薬を適切に使った結果として、抗菌薬の使用量が減ったり耐性菌が減ることは望ましいことだと思います。しかし、単に抗菌薬の使用量を減らすことを最初の目標として対策を取ったとしても、良い結果を生み出すかどうかについては疑問に感じています。

また、抗菌薬の適正使用だけでは、どうしても解決が難しいのが、高度な多剤耐性菌の存在です。高度な多剤耐性菌は、一般的にはスーパー耐性菌とも呼ばれていますが、代表格であるKPC産生菌やNDM-1産生菌、多剤耐性アシネトバクターなどの菌は、海外ではしばしば分離される状況に陥っています。日本では幸いこれらの高度な耐性菌はまだほとんど分離されておりませんが、今後、海外との行き来がさらに増加すれば、さまざまな耐性菌が持ち込まれる可能性があります。

主な耐性菌出現の歴史			
報告年	耐性菌名	菌種	耐性抗菌薬
1961	MRSA	黄色ブドウ球菌	βラクタム系薬全般
1967	PRSP	肺炎球菌	ペニシリン
1983	ESBL産生菌	大腸菌、肺炎桿菌等	ペニシリン、セフェム
1986	VRE	腸球菌	バンコマイシン、テイコブラニン
1988	メタβラクタマーゼ産生菌	緑膿菌等	カルバペネム系薬
1990年代	MDRA	アシネトバクター属	βラクタム、キノロン、アミノグリコシド
1996	VISA	黄色ブドウ球菌	バンコマイシン、テイコブラニン
1996	KPC産生菌	肺炎桿菌(腸内細菌科)	βラクタム、キノロン、アミノグリコシド
2002	VRSA	黄色ブドウ球菌	バンコマイシン、テイコブラニン
2009	NDM1産生菌	大腸菌(腸内細菌科)	βラクタム、キノロン、アミノグリコシド

新規抗菌薬開発のハードル

これらの高度な多剤耐性菌に対して有効かつ確実な手段は、新しい抗菌薬の開発です。ただし新規抗菌薬の開発にはいくつかの大きなハードルが立ちまわっています。

まず1つ目のハードルは製薬企業の現状です。すでに多くの製薬企業は、感染症の治療薬の開発から撤退しています。それに伴い、新しく承認される抗菌薬の数も明らかに減ってきています。製薬企業が感染症の治療薬開発に及び腰になる背景の1つには、経済的な側面が挙げられます。

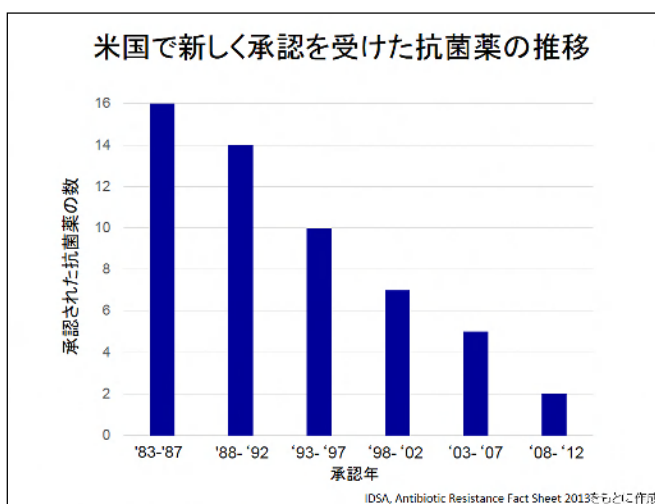
現在認められている新薬の特許権は20年ですが、実際には開発の期間を差し引くと、製薬企業が新薬を独占的に販売できる期間は5~10年程度になります。それ以降はジェネリック医薬品が販売可能になるため、企業にしてみれば、独占的に販売できる短い期間に、新薬の開発に要した膨大な費用を回収し、収益を上げる必要があります。

そうすると、通常、短期間しか使用されない感染症の治療薬は、収益という点では魅力的ではありません。むしろ、糖尿病や高血圧、高脂血症、神経系疾患などの慢性疾患、および、がんに対する治療薬がもたらす利益は膨大です。

感染症の治療薬の開発を妨げているもう1つのハードルは、新薬開発の困難さにあると思われます。まず新薬に求められるのは有効性と安全性ですが、有効性をクリアでき

ても副作用が問題となって開発を断念するようなケースはこれまで数多くありました。また、先程述べましたように、新薬の開発には膨大な費用がかかり、製薬企業は1つの新薬の開発に数百億あるいはそれ以上の研究費をつぎ込む必要がありますので、開発のゴーサインは簡単に出せるものではありません。また、新薬の開発には時間もかかります。臨床試験だけでなく審査にも時間を要しますので、開発を始めてから世に出てくるまでに10~15年、あるいはそれ以上の長い年月が必要です。

そしてさらに国内での臨床試験が困難になっているという事実もあります。国内では高度な多剤耐性菌はまだほとんど分離されていませんので、十分な数の症例を集めて臨床試



国内で開発中止となった抗菌薬

薬剤名	製薬会社	対象感染症	開発段階	開発状況
Ceftazidime-Avibactam (経口)	アストラゼネカ	急性腎盂腎炎及び複雑性尿路感染症	フェーズ3	開発中止
Ceftazidime-Avibactam (注射)	アストラゼネカ	人工呼吸器関連肺炎(VAP)を含む院内肺炎	フェーズ3	開発中止
Ceftaroline	大日本住友製薬	MRSA感染症、複発性皮膚軟部組織感染症、肺炎	フェーズ1	開発中止
Telavancin	アステラス	MRSA感染症	フェーズ1	開発中止
Oritavancin	イーライリリー	MRSA感染症	前臨床試験	開発中止

2016年8月現在

験を行うのは現実的にかなり難しいと思われます。この問題を解決するためには、海外のデータの活用を含めて、国内でも新薬を開発しやすい仕組みを国や PMDA などでも検討してもらする必要があります。

実際に最近、国内で開発が試みられたにもかかわらず、残念ながら途中で開発が中止となった抗菌薬は少なくありません。開発が中止となった理由はさまざまですが、経済的な判断や副作用などの問題があったと聞き及んでいます。

新規抗菌薬開発の取組み

このように耐性菌の治療薬の開発は八方ふさがりとも言えますが、それでも積極的に新規抗菌薬の開発にいそしんでいる企業もあります。国内で現在開発中の抗菌薬の中には、すでに最終段階のフェーズ3に入っている抗菌薬もあります。これらの薬剤の中でも特に S-649266 はこれまでに無かった新しい機序を有する抗菌薬として注目されています。この薬剤はシデロフォアと呼ばれる構造を有し、鉄と結合することで菌体内に積極的に取り込まれ、細菌の細胞壁合成を阻害します。グラム陰性菌全般に強力な抗菌活性を有し、カルバペネマーゼ産生菌に対しても強い活性を有していますので、現在、問題となっている多くのスーパー耐性菌に有効性が期待できます。また、それ以外の薬剤もカルバペネマーゼ産生菌に有効であったり、既存の抗菌薬を上回る活性を有するなど、臨床現場での有用性が期待されます。

薬剤名	製薬会社	対象感染症	開発段階	開発状況
S-649266	塩野義製薬	多剤耐性菌を含むグラム陰性菌感染症	フェーズ3	治験実施中
Ceftolozane/ Tazobactam	MSD	①単純性腎盂腎炎及び複雑性尿路感染症 ②人工呼吸器を装着している院内肺炎	フェーズ3	治験実施中
Relebactam/ Imipenem	MSD	院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎	フェーズ3	治験実施中
Lasclufloxacin	杏林製薬	市中肺炎	フェーズ3	治験実施中
Solithromycin	富山化学	市中肺炎	フェーズ2	治験実施中
Tedizolid	バイエル	MRSA感染症	フェーズ3	治験実施中
Dalbavancin	ラクオリア	MRSA感染症	フェーズ1	治験実施中

2016年8月現在

おわりに

これらの新薬が世に出れば耐性菌の問題は解決できるかという、それほど話は簡単ではありません。新しい種類の耐性菌はこれからも生まれてきますし、新薬への耐性化の懸念もあります。ある予測では耐性菌感染による世界の死亡者数は2050年には1000万人に達し、がんによる死亡者数を超

米国における新規抗菌薬開発の取り組みとその成果



米国FDAの承認を受けた新規抗菌薬

1. セフトロリン(2010年)
2. フィダキソマイシン(2011年)
3. ダルババンシン(2014年)
4. テディゾリド(2014年)
5. オリタバンシン(2014年)
6. セフトロザン/タゾバクタム(2014年)
7. セフトジジム/アピバクタム(2015年)

Ten new ANTIBIOTICS by 2020
2020年までに10種類の
新規抗菌薬開発が目標

IDSA
Infectious Diseases Society of America

えると考えられています。この予測を現実にさせないためにも、今から新規抗菌薬の開発を積極的に進めておく必要があります。すでに海外では政策として製薬企業に新薬の開発を促す取り組みが実施され、その成果も生まれてきています。

実はこれまでの抗菌薬開発において、日本の製薬企業は大きな役割を果たしてきました。優れた抗菌薬を数多く生み出してきましたし、その基となるシーズ、すなわち種となる有望な化合物も多く所有しています。今後、わが国でも間違いなく問題となる耐性菌感染に対し、国内でも新規抗菌薬の開発を活発化させることが重要と思われま