

抗菌薬開発の歴史と現状－薬剤耐性菌との戦い－

佐伯 康匠¹⁾

¹⁾ 森ノ宮医療大学 保健医療学部 臨床検査学科

要 旨

抗菌薬の登場により感染症治療は大きく進歩し、これまでに多様な抗菌薬が開発されてきたが同時に薬剤耐性菌の発生という問題も生じた。薬剤耐性菌は多剤耐性菌も含めて世界中で蔓延し最後の砦であるコリスチンへの耐性化も危惧される一方で、抗菌薬開発の採算性の低さや創薬ターゲットの枯渇から抗菌薬の承認数は1980年代をピークに2010年まで顕著に低下している。しかし抗菌薬開発を促進するプログラムや法律が施行され近年では抗菌薬開発は持ち直しつつあり、創薬ターゲットについても、深海放線菌からメンチリン耐性黄色ブドウ球菌に抗菌活性を示す新たな物質が見出されるなど、未知の環境の微生物が期待されている。

キーワード： 抗菌薬, 薬剤耐性, コリスチン, 深海, 放線菌

連絡先：佐伯 康匠 SAEKI Kozo

〒559-8611 大阪市住之江区南港北1-26-16

森ノ宮医療大学保健医療学部臨床検査学科

1. はじめに

抗生物質や抗菌薬（以下、抗菌薬）の登場により感染症は短期間で治療と生存率の向上が可能になった。その後抗菌薬は医療のみならず畜産などの分野においても汎用され、抗菌薬に耐性を示す細菌（薬剤耐性菌）が増加し近年の大きな問題となっている。さらには既存の抗菌薬による感染症治療が不可能になるという危惧さえ出始めている。薬剤耐性菌に有効な抗菌薬の開発は喫緊の問題であるが、抗菌薬の開発は世界的に停滞している。

本稿ではこれらの抗菌薬開発の現状と問題、展望について解説したい。

2. 抗菌薬の歴史

抗菌薬の開発の歴史は、1928年にフレミングが*Penicillium notatum*よりペニシリンを発見したことに始まった。ペニシリンは1940年より感染症治療に用いられ、特に戦傷の治療に大いに貢献した。また1943年にはワクスマンが土壌から分離した放線菌である*Streptomyces griseus*よりストレプトマイシンを発見し、その結果、結核の治療が大きく進歩した。ストレプトマイシンの発見以降、多くの製薬企業による土壌サンプルの調査により、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、エリスロマイシン、セファロスポリン、バンコマイシンやカルバペネムなどが、また合成抗菌薬もサルファ剤開発に続き、ナリジクス酸やトリメトプリムが1970年代後半までに次々と発見された¹⁾。その後、1970年代後半から2000年にかけてはこれらの化合物をベースとした化学修飾研究が主流となり、より強い抗菌活性、より幅広い抗菌スペクトル、良好な体内動態、より優れた安全性を目指して開発研究が進められ、各種抗菌薬の第二、第三世代の改良品や第四世代とよばれる新薬も登場し、これらの新規抗菌薬は臨床の場で汎用され、近代医療に大きな貢献をした。

3. 薬剤耐性菌の出現と蔓延

次々と開発された抗菌薬は医療に大きく貢献したが、その使用量の増加に伴い1980年代からこれらの抗菌薬が効かないメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）や多剤耐性緑膿菌、多剤耐性淋菌などの薬剤耐性菌の出現と増加が臨床現場での大きな問題となってきた²⁻⁴⁾。細菌の薬剤耐性機構は図1に示すように、①酵素による抗菌薬の分解・修飾、②作用点の変異による抗菌薬の無効化や、③透過性の低下、④排出の亢進による細胞内の薬剤濃度の低減がある。これらの機構は複合するため、薬剤耐性菌に用いられる抗菌薬に対しさらに耐性を獲得した薬剤耐性菌も出現し、現在では図2のように多種多様な菌種と抗菌薬に関連した薬剤耐性菌が蔓延するようになった⁵⁾。

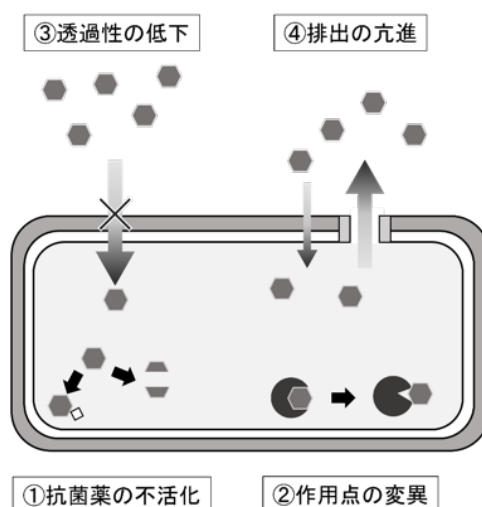
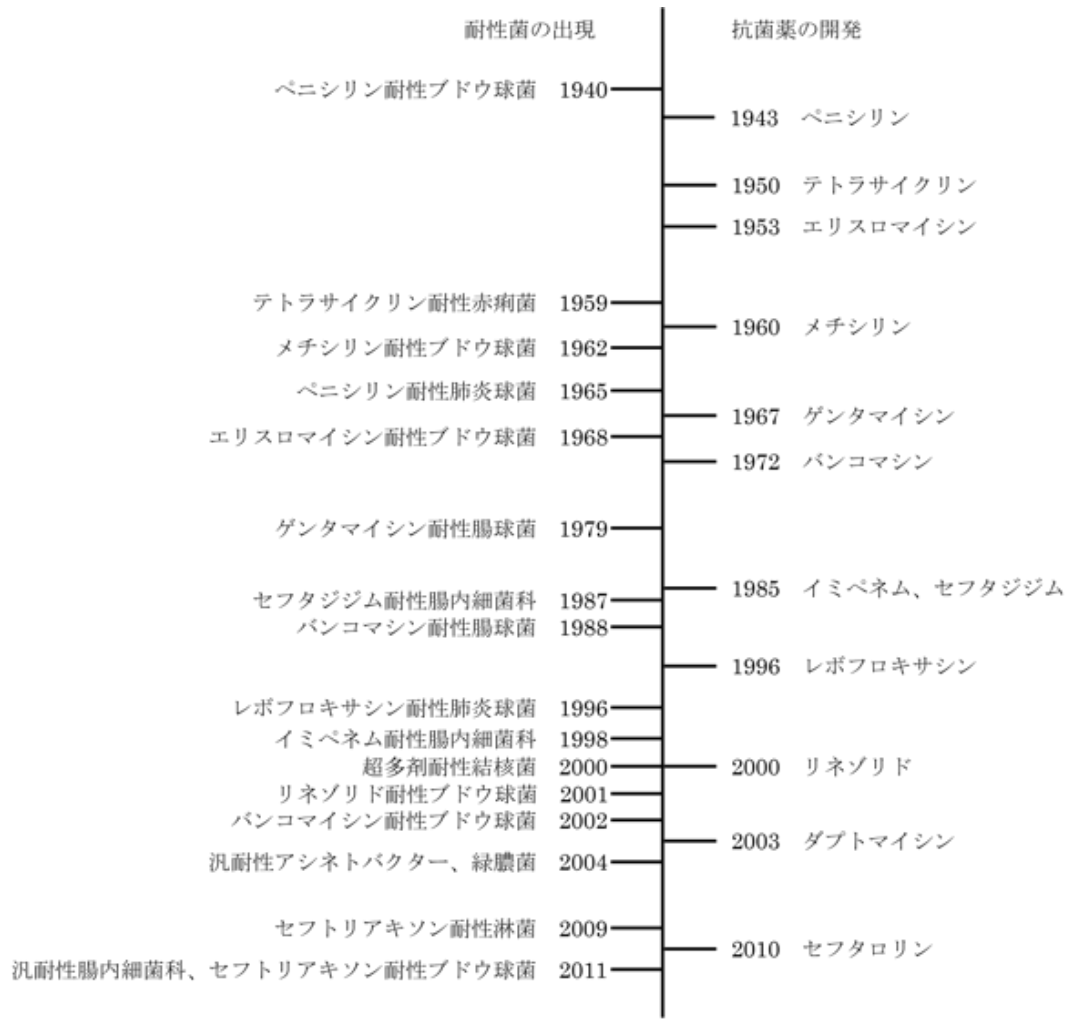


図1 細菌の薬剤耐性機構



(文献5より作成)

図2. 抗菌薬開発と耐性菌出現の歴史

世界保健機構 (WHO) はこのような薬剤耐性菌の増加・蔓延というグローバルな危機に対して抗菌薬の適正使用, 薬剤耐性菌サーベイランスの強化, 感染予防と制御, 薬剤耐性菌にさらに有効な新しい抗菌薬や診断薬の開発促進の必要性を世界に向けて訴えた⁶⁾。また2017年には「Prioritization of Pathogens to Guide Discovery, Research and Development of New Antibiotics for Drug-resistant Bacterial Infections, including Tuberculosis」というレポートを発表し, 表1のようにカルバペネム耐性アシネトバクター, カルバペネム耐性緑膿菌, カルバペネマーゼ耐性腸内細菌を最も重要な耐性菌としてリストアップしている⁷⁾。これらカルバペネム耐性を含む多剤耐性グラム陰性桿菌に対して有効な抗菌薬は僅かしかなく, コリスチンは「最後の砦」ともいわれている。一方でコリスチン耐性グラム陰性菌は2000年前後から海外で既に確認されている。それらの報告ではコリスチン耐性機序として染色体上の遺伝子変異が確認されておりコリスチン耐性の伝播・拡散の可能性は低いとされてきたが, 2015年に中国でヒト由来 *Escherichia coli* から伝達性プラスミド上のコリスチン耐性遺伝子 *mcr-1* が発見され⁸⁾, 臨床現場でのコリスチンの使用に深刻な影響を及ぼした。わが国でも2016年に食肉から *mcr-1* 遺伝子を保有するコリスチン耐性菌を検出したことが初めて報告された⁹⁾。これらを踏まえるとカルバペネム耐性の多剤耐性グラム陰性桿菌がいつコリスチン耐性を獲得しても不思議ではなく, 抗菌薬による打つ手がない危機的状況が迫りつつある。そのためコリスチンの後継となる新規抗菌薬の開発が急務である。

表 1 現在世界で問題となっている薬剤耐性菌

緊急性「重大」	カルバペネム耐性アシネトバクター・バウマニ
	カルバペネム耐性緑膿菌
	カルバペネム耐性・ESBL 産生腸内細菌科細菌
緊急性「高」	バンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム
	バンコマイシン耐性・メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
	クラリスロマイシン耐性ヘリコバクター・ピロリ
	フルオノキノロン耐性カンピロバクター
	フルオノキノロン耐性サルモネラ属
緊急性「中」	セファロスポリン耐性・フルオノキノロン耐性淋菌
	ペニシリン非感受性肺炎連鎖球菌
	アンピシリン耐性インフルエンザ菌
	フルオロキノロン耐性赤痢菌

4. 新規抗菌薬開発の現状と問題点

抗菌薬の開発は 1970 年代から 2000 年にかけて活発に行われ、数多くの新規抗菌薬が米国、国内で承認され、市場に登場してきた。しかし、2000 年以降は多くの製薬企業が抗菌薬の研究開発から撤退し、近年では抗菌薬の開発は世界的に停滞している。米国で承認を受けた抗菌薬の数は 1983～1987 年の期間では 16 品目であったのに対し、2008～2012 年の期間ではわずか 2 品目であったように、顕著に減少している⁵⁾。日本でも同様の傾向にあり、2005～2015 年に日本で承認された「新有効成分含有医薬品」の全身性抗菌薬は 9 品目に留まっている。

このような抗菌薬開発の停滞は、薬剤耐性菌に有効な抗菌薬開発は事業性が低いという経済的な問題に起因するといえる。その理由として、まず抗菌薬は、投与期間が数年～数十年ともなる抗がん剤や慢性疾患（高血圧、高脂血症、糖尿病など）に対する治療薬のように長期に使用する薬剤ではなく、耐性菌の出現を抑えるために Antimicrobial Stewardship のもと適正使用される薬剤のため投与期間が非常に短く制限される。また抗菌薬は抗がん剤のように高薬価が望めない。一方で抗菌薬を含めた近年の医薬品の開発には多額の費用と長い期間を要し、米国で 2016 年に発表されたデータによると承認までに医薬品 1 品目平均で 26 億ドルの開発費用と平均 15 年の期間がかかったと報告されている¹⁰⁾。これらの結果として抗菌薬の開発にかかった費用を回収することは非常に難しく、企業としては益性の低い抗菌薬の開発に注力することは困難であると推測される。

創薬研究に関する問題点では経済面だけでなく、これまで主力であった土壌からの天然化合物のスクリーニングや、同時に行ってきた化学修飾手法による抗菌薬創製のアプローチの両方に限界が見え始めている点もあげられる。

5. 抗菌薬開発の促進に向けた対策と成果

こうした危機的状況に対して米国では 2010 年に、米国感染症学会が中心となり 2020 年までに 10 個の新しい抗菌薬を創薬するという「The 10×20 initiative」プロジェクトが開始された¹¹⁾。さらに 2011 年には薬剤耐性菌に有効な抗菌薬開発に対して、5 年間の市場独占期間の延長、迅速な審査・承認への対応、新たな臨床試験ガイドラインの策定を盛り込んだ「The Generating Antibiotic

Incentives New Act (GAIN) 法」が施行されたほか、2014年には薬剤耐性対策を重要な国家的課題に据えた大統領令を発令し具体的なアクションプランを示した¹²⁾。欧州では様々な抗菌薬開発の促進策が進められているが、その中で代表的であるものとして、行政・欧州製薬協会・アカデミアの連携により発足した Innovative Medicine Initiative が立ち上げた「New Drugs for Bad Bugs (ND4BB)」プログラムがあげられる¹³⁾。

これらの抗菌薬開発促進に向けた対応策は、研究開発支援を主とする「プッシュ型」と、採算性を高める「プル型」の二種類に分けられる。「プッシュ型」のインセンティブとしては、研究開発段階での官民パートナーシップによる共同研究の実施やファンディング、公的な研究助成金・補助金による援助、税金控除などがあげられる^{13, 14)}。「プル型」のインセンティブとしては薬価優遇、特許・販売独占期間の延長、特許買取り制度や最低売上保障制度などが策定されている^{15, 16)}

わが国では2013年に新規抗菌薬の開発促進を目的として「創薬促進検討委員会」が発足し、2014年には「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6学会提言を関連各省の大臣に提出した¹⁷⁾。その後、創薬促進検討委員会では日本版 GAIN 法の制定、薬価問題、臨床試験ガイドラインなどをテーマに議論が進められている。一方日本政府は2016年に「薬剤耐性対策アクションプラン」を公表した¹⁸⁾。薬剤耐性対策の具体的な戦略として新たな治療法の研究開発の促進、産官学連携の促進、開発促進策の検討・実施への取り組み、優先審査や薬事戦略相談などが明示されており、わが国においても薬剤耐性治療薬の研究開発促進の動きがみられるようになった。

「The 10×20 initiative」の始動と GAIN 法の制定以降、米国・欧州・日本における新規抗菌薬の承認状況は大きく変化しており、2010年10月から2019年8月の期間に米国では20品目の抗菌薬が承認され、欧州では12品目が承認済み、4品目が承認申請中と承認抗菌薬数は顕著に増加している。一方、日本ではこの期間中に6品目しか承認されていないが、2018年に3品目、2019年に1品目が承認されており、抗菌薬開発の土壌が形成されつつあると考えられる。

6. 深海微生物への期待

ペニシリンやストレプトマイシンの発見のように抗菌物質の主たる単離源は放線菌や糸状菌である。現在認知されている抗菌薬は100種類以上存在するが、実に約8割が放線菌より単離された抗菌物質とその誘導体であり、抗菌薬開発において放線菌は最も重要な単離源である。一方で新しい抗菌物質の単離源が枯渇していることが抗菌薬開発の妨げとなっていることは先に述べたとおりである。

そこで近年注目されているのが、これまで探索が困難であった環境の生物資源である。海洋は面積比で地上の約2倍と広大で、海底も含めると含有する炭素量は地上の17倍にも達する。さらに、深海には多種多様な未知の生物が存在することから、深海の放線菌からの新しい抗菌物質の発見が期待されている。深海微生物からはこれまでに新しい酵素や抗ウイルス物質など様々な生理活性物質が単離されており、抗菌物質についても深海放線菌から単離された抗 MRSA 活性物質が新しい分子骨格を持つ可能性が示唆されている。筆者も現在、コリスチン耐性グラム陰性桿菌に有効な新規抗菌物質の深海放線菌からの単離を試みている。

7. おわりに

抗菌薬をとりまく環境は、薬剤耐性菌が菌種や耐性薬剤を増やしつつ蔓延している一方で、抗菌薬の開発は採算性とこれまでの創薬資源の枯渇により極めて厳しい状況が続いている。近年では世界で抗菌薬の開発が促進されつつあり、技術の進歩により未知の生物資源の探索が可能となったことから薬剤耐性菌に有効な新たな抗菌薬の開発が期待される。しかし、新たな抗菌薬にも耐性菌の発生が予見される

ため、我々が薬剤耐性菌に立ち向かうためには感染症の予防、抗菌薬の適正使用、耐性菌発生状況の把握に努め薬剤耐性菌の発生と拡散を抑止することも極めて重要である。

8. 利益相反

本稿に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

引用文献

- 1) Fischbach MA, Walsh CT : Antibiotics for emerging pathogens. *Science*. 2009; 325: 1089-93.
- 2) Laxminarayan R, Duse A, Watal C: Antibiotic resistance: the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13: 1057-98.
- 3) Cooper MA, Shlaes D: Fix the antibiotics pipeline. *Nature*. 2011; 472: 32.
- 4) Piddock LJV: The crisis of no new antibiotics: what is the way forward? *Lancet Infect Dis*. 2012; 12: 249-53.
- 9) The Infectious Diseases Society of America: FACTS ON ANTIBIOTIC RESISTANCE. 2013; <https://www.idsociety.org/>
- 5) Leung E: The WHO policy package to combat antimicrobial resistance. *Bull World Health Organ*. 2011; 89: 390-2
- 6) World Health Organization: Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. 2017; <http://www.who.int/medicines/en/>
- 7) Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, et al.: Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: 161-8.
- 8) Ohsaki Y, Hayashi W, Saito S, Osaka S, Taniguchi Y, Koide S, et al.: First detection of *Escherichia coli* harboring *mcr-1* gene from retail domestic chicken meat in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2017; 70: 590-2.
- 10) Tufts Center for the Study of Drug Development. Tufts university: 2016; <http://csdd.tufts.edu/files/uploads/Outlook-2016.pdf>
- 11) 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.
- 12) The White House: National strategy for combating antibiotic-resistant bacteria. 2014; https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/docs/carb_national_strategy.pdf
- 13) Rex JH: ND4BB: addressing the antimicrobial resistance crisis. *Nature Rev Microb*. 2014; 12: 231-2.
- 14) Renwick MJ, Brogan DM, Mossialos F: A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics. *J Antibiot*. 2016; 69: 73-88.
- 15) DRIVE-AB. DRIVE-AB Final Report: Revitalizing the antibiotic pipeline–Stimulating innovation while driving sustainable use and global access. 2018; <http://drive-ab.eu/wp-content/uploads/2018/01/CHHJ5467-Drive-AB-Main-Report-180319-WEB.pdf>

- 16) Outtersson K: New business models for sustainable antibiotics. Chatham House. 2014; <https://www.chathamhouse.org/sites/default/files/public/Research/Global%20Health/0214SustainableAntibiotics.pdf>
- 17) 館田一博：抗菌薬開発停滞の打破に向けて。日本内科学会誌 2013; 102: 2908-14.
- 18) 日本政府（厚生労働省）：薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン（2016-2020）2016; www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf
- 19) Koyama S, Nisi S, Nagatno Y, Tame A, Uematsu K, Nogi Y, et al.: Electrical Retrieval of Living Streptomycete Spores Using a Potential-Controlled ITO Electrode. *Electrochimica Acta*. 2017; 85: 297-309.

History and Current status of antibacterial drug development – Fighting drug-resistant bacteria –

Saeki Kozo ¹⁾

¹⁾ Department of Medical Technology, Faculty of Health Sciences, Morinomiya University of Medical Sciences

Abstract

With the advent of antibacterial drugs, the treatment of infectious diseases has made great progress, and various antibacterial drugs have been developed so far, but the problem of drug-resistant bacteria has arisen. Drug-resistant bacteria, including multidrug-resistant bacteria, are widespread all over the world and there is concern that they will become resistant to colistin, which is the last fort antibacterial drug. Antibacterial drug development is not profitable and drug discovery targets are depleted. The number of approvals peaked in the 1980s and has declined significantly until 2010. However, antibacterial drug development has been picking up in recent years due to the enforcement of programs and laws that promote antibacterial drug development, and new substances showing antibacterial activity from deep-sea actinomycetes to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* have been found. Microorganisms in an unknown environment are expected as new drug discovery targets.

Key words: antibacterial, drug resistance, colistin, deep-sea, actinomycetes