



Master's Lectures – 25

わが国の抗感染症薬開発史を辿る(後編)

北里大学大村智記念研究所 客員教授

やぎさわ もり まさ
八木澤 守 正
Morimasa YAGISAWA

I. 米国などからの抗感染症薬の導入

米国では、1943 年から始まった表面培養法によるペニシリン混合物の無定形粉末から、1945 年には深部通気攪拌培養によるベンジルペニシリンの結晶を製剤化するまでに、生産技術の改良がなされていた。第二次世界大戦の終結に伴い、日本を占領統治した連合軍総司令官ダグラス・マッカーサーは、クロフォード・サムス軍医大佐を総司令部 (GHQ) の公衆衛生福祉局長に任じて、日本の医療制度の全面的な改革を行ったが、その改革政策の一つにペニシリンの国内生産の確立があった。米国から招聘されたペニシリン製造の専門家であるジャクソン・フォスターの指導の下に、1946 年 11 月から開始されたペニシリンの国内生産は、戦時中の“碧素委員会”における知識も活用され、往時は 70 社以上の製薬企業が製造・販売を行っており、1949 年には国内需要を充たして剰余分を輸出するほど急速に発展した。その詳細な経緯については、筆者の著作¹⁾を参照されたい。

GHQ のサムス大佐は、日本国内におけるペニシリン生産技術の定着を評価し、第二の課題として米国ラトガース大学のセルマン・ワックスマンが 1944 年に発見した抗結核抗生物質ストレプトマイシンの製造技術を導入することを企画した。わが国の結核の記録によると、1950 年の結核は全死亡原因の 1 位を占めており年間死者数は 12 万人、人口 10 万人当たりの死亡率は 146 であり、1951 年の調査では結核患者数は 59 万人、人口 10 万人当たりの罹患率は 698 であり、結核患者の 5 人に 1 人は死亡する

という極めて深刻な国民病であった。1950 年に始まったストレプトマイシンの製造技術の導入には協和発酵と明治製菓が関わっており、科研化学は日本独自の製造技術を開発したが、1952 年 3 月には米国と同程度の品質の製剤を、国内需要を充たすに十分な量の生産を達成していた。それらの導入と製造の経緯についても、筆者の著作^{2,3)}を参照されたい。

GHQ のサムス大佐は、肺炎、敗血症、外傷・熱傷の二次感染などの急性感染症に対する治療薬のペニシリン、および国民病であった結核の治療薬のストレプトマイシンの国内生産技術が確立した段階で、赤痢、コレラ、チフスなどの従来の伝染病とされていた腸管感染症の治療薬を米国から導入することを企画し、最新の文献を紹介するなどの啓発活動を行った。クロラムフェニコール (1950 年;パーク・デービス/三共)、オーレオマイシン (クロルテトラサイクリン; 1952 年; レダリー/武田)、テラマイシン (オキシテトラサイクリン; 1952 年; ファイザー/田辺) およびエリスロマイシン (1953 年; イーライ・リリー/塩野義) の導入は GHQ や厚生省は関与せず、日米製薬企業間の輸入・販売契約に基づいて行われたが、これは 1952 年 4 月のサンフランシスコ講和条約 (対日平和条約) による日本の主権国としての独立の回復と関連していたと思われる。これらの抗生物質医薬品の日本導入の経緯についても、筆者の著作⁴⁾を参照されたい。

1950 年以後、日本の製薬企業における創業の体制が整う 1970 年代までの間に、欧米から導入された主な抗感染症薬を概観すると、 β -ラクタム系抗生物質が主流であり、表 1 に示すようにペニシリン系 6 品目とセファロsporin 系 4 品目の 10 品目と

なっている。ベンジルペニシリンは酸性条件下で失活するが、酸性下に安定な誘導体が経口剤として米国で開発されわが国に導入された。ペニシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症が深刻な問題となり、耐性機序であるペニシリナーゼによる加水分解に抵抗型の誘導体が米英で開発された。ペニシリンの適応菌種は、グラム陽性の球菌と桿菌およびグラム陰性の球菌に限定されていたが、大腸菌などのグラム陰性桿菌にまで拡大されたアンピシリンや緑膿菌を適応菌種とするカルペニシリンが英国で開発された。セファロスポリン系抗生物質の開発は英米の協力の下に進められ、初期の注射剤2品目と経口剤2品目がわが国に導入された。

一方、 β -ラクタム系抗生物質以外の抗感染症薬の導入の経緯をみると、表2に示すように各種の系統の抗生物質と抗結核薬および抗真菌薬が挙げられるが、抗生物質の中のゲンタマイシン、ドキシサイクリンおよびクリンダマイシンなどは現在でも臨床使用されており、抗結核薬の中のイソニアジド、ピラジナミドおよびエタンブトールは標準治療法の多剤併用療法に用いられている。抗真菌薬のアムホテリシンBは、現在の主流となっているアゾール系が開発される以前は、真菌感染症治療のゴールドスタンダードであるとされていた。

II. 新規抗生物質探索研究の黄金期

一般に1950～1960年代を新規抗生物質探索研究の黄金期⁵⁾と呼んでおり、その時代の研究姿勢を学ぶべきであるという温故知新の精神が論されている。わが国で、天然の抗生物質がそのまま実用化された抗感染症薬は57品目あるが、その中の43品目(75.4%)までが1951～1970年の20年間に発見されたものであり、その中の15品目(26.3%)がわが国における研究開発の成果である。抗菌薬はコリスチン(1952年;小山康夫ら)、フラジオマイシン(1953年;梅澤濱夫ら)、キタサマイシン(1954年;秦藤樹ら)、グラミシジンS(1955年;大谷象平ら)、カナマイシン(1958年;梅澤濱夫ら)、ミカマイシン(1961年;梅澤濱夫ら)、ジョサマイシン(1969年;大藪卓ら)、ベカナマイシン(1969年;梅澤濱夫ら)、エンラマイシン(1969年;武田薬品)の9品目、抗真菌薬はオーレオスリシン(1952年;梅澤濱夫ら)、トリコマイシン(1954年;細谷省吾ら)、バリオチン(1959年;米原弘ら)、ペントマイシン(1962年;梅澤純夫ら)、アザロマイシンF(1966年;新井守ら)、ピロールニトリン(1966年;有馬啓ら)の6品目である。それらのパイオニアとも呼べる多くの

表1 1950～1960年代に国外から導入された β -ラクタム系抗生物質

系 統	分 類	品目名(承認年)
ペニシリン系	経口吸収型	フェノキシメチルペニシリン(1956)、フェネチシリン(1960)、プロピシリン(1963)
	酵素分解抵抗型	メチシリン(1961)、オキサシリン(1962)、クロキサシリン(1964)、ジクロキサシリン(1967)、フルクロキサシリン(1970)
	抗グラム陰性菌型	アンピシリン(1963)、カルペニシリン(1969)、ヘタシリン(1969)
セファロスポリン系	注射剤	セファロリジン(1965)、セファロチン(1965)
	経口剤	セファログリシン(1969)、セファレキシ(1970)

表2 1950～1960年代に国外から導入された各種の抗感染症薬

系 統	品目名(承認年)
アミノグリコシド系	パロモマイシン(1961)、ゲンタマイシン(1968)
テトラサイクリン系	テトラサイクリン(1954)、デメチルクロルテトラサイクリン(1961)、メタサイクリン(1965)、ドキシサイクリン(1969)
マクロライド系	カルボマイシン(1954)、オレアンドマイシン(1958)、スピラマイシン(1963)
ペプチド系	バントラシン(1953)、ポリミキシンB(1954)、グラミシジン(1962)
各種抗生物質	ノボビオシン(1957)、リンコマイシン(1965)、フシジン酸(1967)、クリンダマイシン(1970)
合成抗菌薬	各種サルファ剤、各種ニトロフラン剤、ナリジクス酸(1964)、チアンフェニコール(1968)
抗結核薬	イソニアジド(1952)、チオアセタゾン(1952)、パイオマイシン(1954)、パラアミノサリチル酸(1954)、ピラジナミド(1955)、サイクロセリン(1957)、チアゾリドマイシン(1959)、カプレオマイシン(1966)、エタンブトール(1966)、エチオナミド(1968)
抗真菌薬	ナイスタチン(1956)、グリセオフルビン(1959)、アムホテリシンB(1961)、ピマリシン(1966)

品目は使命を終えて製造中止になったが、コリスチン、フラジオマイシン、カナマイシンおよびジョサマイシンの4品目は現在も臨床使用されている。

欧米の新規抗生物質探索研究が製薬企業主導で行われていたのに比して、わが国では国立予防衛生研究所や理化学研究所および大学（東大、京大、阪大）などの、公的な機関の主導の下に行われてきたことが特徴であったが、表3の中で括弧内に企業名を記入しているように、1970年代を迎えると製薬企業による新規抗生物質の研究開発が盛んになった。

Ⅲ. 半合成抗生物質の創製

既存の天然抗生物質を、化学合成により優れた特徴を有する誘導体を得る研究開発は、わが国においても製薬企業が主導的となった。初期の誘導体は、エステル体と塩型の検討による安定性や体内動態の改善であったが、1971年のセファゾリンの開発を端緒として、わが国は世界をリードする半合成抗生

物質開発の実績^{6,7)}を残してきた。

わが国オリジンのβ-ラクタム系半合成抗生物質の開発経緯を表4に示す。ペニシリン系は5品目にとどまっているが、その中のピペラシリンは世界の標準的なペニシリンとなっている。セファロsporin系とセファマイシン系を合わせてセフェム系と呼ぶが、わが国オリジンは合計で30品目に達しており、世界の主導的な立場を占めていた。注射用セファロsporinでは、セフォペラゾンとセフェピムが導出された欧米において繁用されている。セフトロザンは藤沢薬品と湧永製薬の共同研究により1982年に創製されたが、国内では開発されておらず、近年の基質特異性拡張型β-ラクタマーゼを産生する耐性菌などによる感染症への有効性が期待され、米国Merck社の子会社となったCubist社が、タゾバクタムとの配合剤の複雑性泌尿器感染症における有効性を証明し2014年に米国FDA、2015年に欧州EMAの承認を得た。その配合剤が日本に里帰りし、2019年に承認を得たが、その後の国際共同

表3 わが国オリジンの各種系統の抗生物質

系 統	品目名(承認年)
アミノグリコシド系	フラジオマイシン(1953)、ジヒドロデソキシストレプトマイシン(1958)、カナマイシン(1958)、ペカナマイシン(1969)、リボスタマイシン(1972)、ジベカシン(1974)、アミカシン(1976;プリストル萬有)、ミクロノマイシン(1981;協和発酵)、アストロマイシン(1985;協和発酵)、アルベカシン(1990;明治製薬)
マクロライド系	キタサマイシン(1954)、アセチルキタサマイシン(1954)、アセチルスピラマイシン(1967;協和発酵)、ジョサマイシン(1969)、ミデカマイシン(1973;明治製薬)、プロピオン酸ジョサマイシン(1975;山之内製薬)、プロピオン酸マリドマイシン(1975;武田薬品)、酢酸ミデカマイシン(1985;明治製薬)、ロキタマイシン(1991;東洋醸造)、クラリスロマイシン(1991;大正製薬)
ストレプトグラミン系	ミカマイシン(1961)
ペプチド系	コリスチン(1952)、グラミジジンS(1955)、コリスチンメタンスルホン酸(1956;科薬抗生物質)、エンラマイシン(1969;武田薬品)
抗結核抗生物質	エンビオマイシン(1975;東洋醸造)

表4 わが国オリジンのβ-ラクタム系半合成抗生物質

系 統	品目名(承認年)
ペニシリン系	スルペニシリン(1972)、タランピシリン(1977)、ピペラシリン(1979)、レナンピシリン(1986)、アスポキシシリン(1987)
セファロsporin系 注射剤	セファゾリン(1971)、セフテゾール(1977)、セフォチアム(1980)、セフスロジン(1980)、セフォペラゾン(1981)、セフチゾキシム(1981)、セフメノキシム(1982)、セフピラミド(1985)、セフビミゾール(1986)、セフゾナム(1987)、セフェピム(1995)、セフォゾプラン(1995)、セフォセリス(1998)、セフトロザン(2019)
セファロsporin系 経口剤	セフィキシム(1987)、セフテラムピボキシル(1987)、セフボドキシムプロキセチル(1989)、セフォチアムヘキセチル(1990)、セフジニル(1991)、セフチブテン(1992)、セフプロジル(1992)、セフジトレンピボキシル(1994)、セフカベンピボキシル(1996)
セファマイシン系	セフメタゾール(1979)、セフォテタン(1983)、セフアペラゾン(1985)、セフミノクス(1987)
オキサセファマイシン系	ラタモキセフ(1981)、フロモキセフ(1988)
ベネム系	パニベネム(1993)、メロベネム(1995)、ファロベネム(1996)、ピアベネム(2001)、ドリベネム(2005)、テビベネムピボキシル(2009)
モノバクタム系	カルモナム(1987)
β-ラクタマーゼ阻害薬	タゾバクタム(2001)

臨床試験の成績に基づき、欧米および国内で院内肺炎と人工呼吸器関連肺炎を含む肺炎への適応拡大がなされている。わが国での開発は行われず表4に含まれていないが、2003年に武田薬品が創製したセフトロリンは、米国でCerexa社が急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症と市中肺炎における有効性を証明し、2010年にAbbott社がFDAから承認を得ており現用されている。

経口用セファロスポリンでは、欧米に導出されたセフィキシムが繁用されたが、興味深いことにセフプロジルは国内で1992年に承認を得たが発売されず、1991年に米国で承認を受けて発売されており、現在も臨床使用されている。また、1989年に協和発酵で創製されたカルバセフェム系のロラカルベフは経口剤であり、国内における各科領域の臨床試験で好成績を収めながら、製造原価が高く、予測される薬価では収益が得られないとの判断で、国内での承認は諦め、米国Eli Lilly社へ導出された。米国FDAの承認を1991年に得て市販されていたが、2006年に製造中止となっている。

β -ラクタム系以外の半合成抗生物質は、表3の Aminoglycoside 系のジベカシン、アミカシンおよびアルベカシンは耐性菌の酵素による不活化を受けず、耐性菌に有効性を示す誘導体として創製された医薬品であり、マクロライド系のロキタマイシンとクラリスロマイシンは体内動態を改良する目的で創製された医薬品である。

IV. 合成抗菌薬の創製

米国からの多品目の抗生物質の導入と、国内における天然抗生物質の探索研究の急速な発展があった

が、その一方で、表5に示すように合成抗菌薬の創製研究が行われていた。戦時中のスルファミンやスルファピリジンの国内製造で養われた技術は、新規サルファ剤としてスルファメトキサゾール（塩野義製薬）とスルファモノメトキシシン（第一製薬）の創製に繋がったが、前者はスイスのRoche社との共同開発により葉酸拮抗剤であるトリメトプリムとの配合剤として、現在はサルファ剤を代表する医薬品となっている。ニトロフラン系抗菌薬の研究開発は、国内では富山化学の独り舞台であり3品目が創製されていたが、同系統化合物の発がん性が問題視されて、1970年代半ばには製造中止となった。

それに代わって合成抗菌薬の中心となったのはピリドンカルボン酸系であり、1962年に米国Winthrop社が創製したナリジクス酸が1972年に第一製薬から発売された。適応症は尿路感染症と腸管感染症に限定されていたが、経口剤でありサルファ剤よりも切れ味が良いと評価され繁用された。ナリジクス酸の経口吸収性と生体内代謝の欠点を改良したピロミド酸とピペミド酸が国内開発されている。

細菌感染症治療薬として合成抗菌薬を表舞台に立たせ、薬化学領域に新風を吹き込み活性化したのは、1984年のノルフロキサシンの開発⁸⁾である。キノロン骨格の6位にフッ素を導入して抗菌力を強化し、7位にピペラジン環を導入して体内動態と毒性を改善した、フルオロキノロン系合成抗菌薬ノルフロキサシンは米国Merck社に導出され、世界の標準的な合成抗菌薬となった。ノルフロキサシンに続けて、オフロキサシンなどのフルオロキノロン系合成抗菌薬13品目が開発され、わが国は合成抗菌薬においても世界の主導的な立場を占めた。2008年のシタフロキサシンまでは、主要な開発対象が難治

表5 わが国オリジンの合成抗菌薬

系 統	品目名(承認年)
サルファ剤	スルファメトキサゾール(1957)、スルファモノメトキシシン(1961)
ニトロフラン剤	ジフラジン(1951)、アセチルフラトリジン(1961)、ジヒドロキシメチルフラトリジン(1961)
ピリドンカルボン酸系	ピロミド酸(1975)、ピペミド酸(1979)
ピリドンカルボン酸系 (フルオロキノロン系)	ノルフロキサシン(1984)、オフロキサシン(1985)、エノキサシン(1985)、ロメフロキサシン(1990)、トスフロキサシン(1990)、レボフロキサシン(1993)、ナジフロキサシン(1993)、フレロキサシン(1993)、スパルフロキサシン(1993)、プルリフロキサシン(2002)、ガチフロキサシン(2002)、パズフロキサシン(2002)、ガレノキサシン(2007)、シタフロキサシン(2008)、ラスクフロキサシン(2019)
合成抗結核薬	デラマニド(2014)

性のグラム陰性桿菌感染症であったが、10年を経た後に開発されたラスクフロキサシン（杏林製薬）では、嫌気性菌を含む呼吸器感染症の主要な起炎菌に対して優れた抗菌力を有し、肺組織への移行性が優れる特徴を活かして、呼吸器感染症を特定の対象疾患とする開発が行われた。

わが国の合成抗菌薬の成果の一つとして、2014年に承認された抗結核薬デラマニド（大塚製薬）が挙げられる。国際的に多剤耐性結核の切り札的な治療薬とされており、本剤に対する耐性菌の出現を防止するために投与対象症例は厳密に管理されている。

V. 抗真菌薬の創製

世界で最初に実用化された抗真菌薬は、グリセオフルビンであると記述されている場合が多いが、実際は1949年に国立予研の梅澤濱夫らにより発見され、1952年に軟膏として実用化されたオーレオスリシンが、世界に先駆けた抗真菌薬である。グリセオフルビンは、英国で1939年にペニシリウム属真菌の生産物として発見されていたが、その抗真菌活性が確認されたのは1958年であった。ポリエン系抗真菌抗生物質のナイスタチンは、米国で1950年に発見され1954年に実用化されたが、東京大学伝染病研究所の細谷省吾らが1952年に発見した同系のトリコマイシンも、1954年に日本で実用化されている。同系のペンタマイシンは、慶大工学部の梅澤

純夫らが1958年に発見し、1962年に実用化された。

日本は温帯で湿度が高いことから皮膚真菌症が多く、その治療を目的として探索研究が進められ、天然の抗真菌抗生物質であるバリオチン（1959年；米原弘ら）、ピロールニトリン（1966年；有馬啓ら）、アザロマイシンF（1966年、三共）およびシッカニン（1971年；三共）が実用化⁹⁾されている。

合成抗真菌薬としては、チオカルバミン系のトルナフタート（1965年；日本曹達）およびリラナフタート（2000年；東ソー/全薬工業）、アリアルアミン系のブテナフィン（1992年；科研/久光）、アゾール系のネチコナゾール（1993年；エスエス）、ラノコナゾール（1994年；ツムラ/日本農薬）、エフィナコナゾール（2014年；科研）、ルリコナゾール（2016年；日本農薬/佐藤）およびホスラブコナゾール（2018年；エーザイ/佐藤）が創製されている（表6）。

VI. 抗ウイルス薬の創製

一般に“ウイルス疾患”には“抗生物質は無効”であるとして、ウイルス性の風邪症候群に対して抗生物質を投与する事は“抗生物質の乱用”であり“耐性菌を生じる”原因となるので投与を控えるように啓発されている。市販されている抗生物質製剤の中に、ウイルス性疾患に対する適応を有する品目は存在しないので、“抗生物質製剤をウイルス性疾患に使用してはならない”という啓発は正しいが、

表6 わが国オリジンの抗真菌薬・抗ウイルス薬

系 統	品目(承認年)
抗真菌抗生物質	
ポリエンマクロライド系	トリコマイシン(1954)、ペンタマイシン(1962)
キャンディン系	ミカファンギン(2002)
各種の系統	オーレオスリシン(1952)、バリオチン(1959)、アザロマイシンF(1966)、ピロールニトリン(1966)、シッカニン(1971)
合成抗真菌薬	
アゾール系	ネチコナゾール(1993)、ラノコナゾール(1994)、エフィナコナゾール(2014)、ルリコナゾール(2016)、ホスラブコナゾール(2018)
チオカルバミン系	トルナフタート(1965)、リラナフタート(2000)
アリアルアミン系	ブテナフィン(1992)
その他の系統	フェニルヨードウンデシノエート(1953)
抗ウイルス薬	
抗ヘルペス薬	アメナメビル(2017)
抗インフルエンザ薬	ラニナミビルオクタン酸エステル(2010)、ファビピラビル(2014)、パロキサビル マルボキシル(2018)
抗新型コロナウイルス	エンシトレルビル フマル酸(2022)

“ウイルス性疾患に抗生物質は無効である”という表現は歴史的な背景に基づく観点からは間違いであると言わざるを得ない。

抗ウイルス作用を有する抗生物質の探索研究は古く、梅澤濱夫らによる1951年のアピコピロマイシンおよび1953年のアクロモピロマイシンの発見は、世界で最初に行われた系統的な抗ウイルス薬探索研究の成果である。もし、それらの物質が医薬品として開発されていれば、“抗ウイルス性抗生物質”というカテゴリーが設定されていたと思われる。また、現在は細菌の仲間とされているクラミジアは、かつては細菌にもリケッチアにもウイルスにも属さない“大型ウイルス”として取り扱われており、1971年に承認されたミノサイクリンを含めて、それまでのテトラサイクリン系とマクロライド系抗生物質の適応菌種に“大型ウイルス”という表示がなされていたので、“ウイルス性疾患には抗生物質は無効である”という表現はなされていなかったのである。

一方、わが国において1985年に「免疫抑制患者における帯状疱疹」に対する治療薬として承認されたビダラビンは、1960年に合成されたアデニンアラビノシドであるが、同物質は1969年に放線菌 *Streptomyces antibioticus* の生産物として米国で発見されており、さらに、1979年に北里研究所の大村研究室でも新種の放線菌 *Streptomyces herbaceus* AM-3279 株の生産物として同定されており、その抗ウ

イルス作用と抗腫瘍作用、および除草作用が解明されている天然の抗生物質であるので“抗ウイルス性抗生物質”と呼ぶことができる。

しかしながら、抗ウイルス薬開発は1976年の英国における抗ヘルペスウイルス薬アシクロビルの開発を端緒として、欧米においてヌクレオシド系抗ウイルス薬や各種の系統の抗HIV薬や抗肝炎ウイルス薬などが開発されてきた。わが国ではウイルス性疾患の治療学が欧米ほど盛んではなく、抗ウイルス薬の開発研究も低調であったが、2010年の抗インフルエンザ薬ラニラミビル（三共）の開発に続けてファビピラビル（2014年；富山化学）およびパロキサビル（2018年；塩野義）、抗ヘルペス薬アメナメビル（2017年；アステラス）および抗新型コロナウイルス薬エンシトレルビル（2022年；塩野義）の開発が行われ、抗ウイルス薬開発の領域でも特徴がある創薬の足跡が残され始めている（表6）。

VII. 抗感染症薬創製の停滞

1950年代に始まったわが国の抗感染症薬の創製研究は、1999年までの20世紀には90品目以上の新規医薬品を実用化するほどの成果を挙げてきた。その間に国内の製薬企業は国外の企業と提携を結び、国内における研究開発が遅れている領域の抗感染症薬を積極的に国内市場に導入してきた。表7に

表7 1970～1990年代に国外から導入された各種の抗感染症薬

系 統	品目(承認年)
ペニシリン系	シクラシリン(1971)、アモキシシリン(1974)、カリンダシリン(1975)、カルフェシリン(1977)、ピブメリナム(1978)、チカルシリン(1979)、パカンピシリン(1981)、メズロシリン(1981)
セフェム系	セファピリン(1976)、セフラジン(1977)、セファセトリル(1977)、セファトリジン(1979)、セフォキシチン(1979)、セフロキシム(1981)、セフォタキシム(1981)、セフロキサジン(1981)、セファクロル(1981)、セファドロキシル(1982)、セファマンドール(1983)、セフトリアキソン(1986)、セフトラジウム(1986)、セフロキシムアキセチル(1988)、セフェタメトピボキシル(1993)、セフピロム(1993)
各種β-ラクタム系	クラブラン酸(1985)、スルバクタム(1986)、スルタミシリン(1986)、イミペネム(1987)、アズトレオナム(1987)
アミノグリコシド系	トブラマイシン(1976)、シソマイシン(1981)、ネチルマイシン(1985)、イセパマイシン(1988)
テトラサイクリン系	ミノサイクリン(1971)
マクロライド系	ロキシスロマイシン(1991)、アジスロマイシン(2000)
各種抗菌性抗生物質	バルミチン酸クリンダマイシン(1975)、スペクチノマイシン(1978)、ホスホマイシン(1980)、バンコマイシン(1981)、リン酸クリンダマイシン(1982)、ムピロシリン(1996)、テイコプラニン(1998)
抗結核薬	リファンピシン(1971)
合成抗菌薬	シノキサシン(1983)、シプロフロキサシン(1988)
抗真菌薬	フルシトシン(1979)、ミコナゾール(1980)、フルコナゾール(1989)、イトラコナゾール(1993)、テルビナフィン(1993)
抗ウイルス薬	ビダラビン(1984)、アシクロビル(1985)、ガンシクロビル(1990)、ホスカルネット(1997)、アマンタジン(1998)、ザナミビル(1999)、バラシクロビル(2000)

1970年代～1990年代に国外から導入された抗感染症薬を挙げているが、国外からの導入品目には新しいカテゴリーの医薬品が多く、例えばペニシリン系のアモキシシリンはアンピシリンのアミノベンジル側鎖のバラ位に水酸基を導入したことにより、経口吸収性が著しく改善された。また、セフェム系のセフォキシチンはセフェム骨格の7 α 位にメトキシ基が導入されたことにより、 β -ラクタマーゼに対する抵抗性が付与されて *Bacteroides* 属などの嫌気性菌まで抗菌スペクトルが拡大されている。同じ系統のセフォタキシムは難治性感染症を起因するグラム陰性桿菌にまで抗菌スペクトルが拡大されており、第三世代セファロsporinと俗称されている。同じくセフトジジムは緑膿菌に対する抗菌力に優れており、緑膿菌感染症では第一選択薬とされていた。各種 β -ラクタム系のクラブラン酸とスルバクタムは β -ラクタマーゼ阻害薬であり、イミペネムとアズトレオナムは世界初のカルバペネム系とモノバクタム系の抗生物質であるが、開発当時の最大の課題であった難治性グラム陰性菌感染症に優れた治療効果を示した。

その他にも、ミノサイクリン、アジスロマイシン、ホスホマイシン、バンコマイシン、ムピロシンなど好ましい特徴を有し、優れた臨床効果を示す抗菌薬

が導入されており、抗真菌薬ではトリアゾール系のフルコナゾールとイトラコナゾールや白癬を対象疾患とする経口剤のテルビナフィンが導入されている。抗ウイルス薬では、抗ヘルペス薬のアシクロビルや抗インフルエンザ薬のザナミビルが導入され、感染症治療の領域が大きく拡張された時代であった。

日本の創薬は独創性に乏しいと批判を受け、後発品の創製を意味する“ゾロ新薬”の開発であると皮肉られていたが、それから30年を経た現在の世界ではわが国オリジンの抗感染症薬がロングランを続けている。セファゾリン、ピペラシリン、アミカシン、クラリスロマイシン、レボフロキサシンなど世界の標準的な抗感染症薬として汎用されている品目が現存していることは、わが国の創薬の実力が世界レベルであったことを如実に物語っている。

しかしながら、わが国の抗感染症薬創製の実績をみると、21世紀を迎えた後の23年間には β -ラクタム系抗生物質5品目、フルオロキノロン系合成抗菌薬6品目、抗結核薬1品目、抗真菌薬4品目、抗ウイルス薬5品目の合計21品目しか実用化されておらず、抗感染症薬の創製研究の停滞が指摘されている。そのような日本の抗感染症薬開発力の弱体化の隙を突いて、欧米から日本国内に導入されてきた抗感染症薬を表8に示した。抗菌薬を俯瞰すると、 β -

表8 21世紀を迎えてから日本に導入された抗感染症薬

系 統	品目(承認年)
抗菌薬	
β -ラクタム系	レレバクタム/イミペネム/シラスタチン(2021)
テトラサイクリン系	チゲサイクリン(2012)
マクロライド系	テリスロマイシン(2003)、フィダキソマイシン(2018)
ストレプトグラミン系	キヌプリスチン/ダルホプリスチン(2002)
リポペプチド系	ダプトマイシン(2011)
キノロン系	モキシフロキサシン(2005)、オゼノキサシン(2015)
オキサゾリジノン系	リネゾリド(2001)、テジグリド(2018)
抗結核薬	リファブチン(2008)、ベダキリン(2018)
抗真菌薬	
キャンデイン系	カスポファンギン(2012)
アゾール系	ホスフルコナゾール(2003)、ポリコナゾール(2005)、ボサコナゾール(2020)
抗ニューモシスチス薬	ベンタミジン(2009)、アトバコン(2012)
抗ウイルス薬	
抗ヘルペスウイルス薬	ファミピラビル(2008)
抗サイトメガルウイルス薬	バルガンシクロビル(2004)、レテルモビル(2018)
抗インフルエンザ薬	オセルタミビル(2001)、ベラミビル(2010)
抗新型コロナウイルス薬	レムデシビル(2020)、モルヌピラビル(2021)、ニルマトレルビル/リトナビル(2022)、 [モノクローナル抗体医薬3品目]

ラクタム系のレバクタムはカルバペネム耐性グラム陰性菌感染症を対象とする β -ラクタマーゼ阻害薬であり、テトラサイクリン系のチゲサイクリンは多剤耐性アシネトバクター感染症等を対象としている。マクロライド系のフィダキソマイシンは偽膜性大腸炎等の重篤な感染性腸炎を起炎する *Clostridioides difficile* に有効な経口剤であり、リポペプチド系のダプトマイシンはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症に有効な注射剤である。新しい系統の抗菌薬として登場したオキサゾリジノン系のリネゾリドはバンコマイシン耐性腸球菌感染症による各種感染症を適応症として承認され、後に MRSA 感染症の適応が追加された。同系統のテジゾリドは MRSA に対する抗菌力が強化されており、副作用が軽減されている。抗結核薬のリファブチンは通常の結核以外に非定型抗酸菌症への適応が承認されており、ベダキリンはわが国オリジンのデラマニドと共に、多剤耐性結核菌を対象とする治療薬である。

抗真菌薬では、ミカファンギンと同系統のカスポファンギンとアゾール系の3品目があるが、ホスフルコナゾールは水溶性が高いので腎機能不全患者の

真菌症治療に有用であり、ボリコナゾールとポサコナゾールはアスペルギルス症やフサリウム症などの糸状真菌による感染症への適応が承認されている。

抗ウイルス薬では帯状疱疹治療薬のファムピラビル、サイトメガロウイルス感染症治療薬のバルガンシクロビルおよびレテルモビル、抗インフルエンザ薬のオセルタミビルおよびペラミビルがあり、新型コロナウイルス感染症治療薬としてレムデシビル、モルヌピラビル、ニルマトレルビル/リトナビルおよび3品目のモノクローナル抗体医薬がある。

なお、感染症としては特殊であるが、B型/C型肝炎ウイルス感染症の治療薬を表9、エイズの治療薬を表10にまとめて示している。これらの領域の抗ウイルス薬に関してはわが国の研究開発成果は乏しく、抗HIV薬の中のインテグラーゼ阻害薬であるエルビテグラビルを日本たばこ産業が創製し、米国のGilead Science社に導出して配合剤の1成分として実用化されている例と、塩野義製薬とGSK社の合弁会社のViiV Healthcare社において、創製されたドルテグラビルおよびカボテグラビルが実用化されている例にとどまっている。

表9 日本で承認された抗肝炎ウイルス薬

系 統	品目(承認年)
抗B型肝炎ウイルス薬	ラムブジン(2000)、阿德ホビルピボキシル(2004)、エンテカビル(2006)、テノホビルジソプロキシル(2014)、テノホビルアラフェナミド(2016)
抗C型肝炎ウイルス薬	リバビリン(2001)、テラプレビル(2011)、シメプレビル(2013)、アスナプレビル(2014)、ダグラタスビル(2014)、パニプレビル(2014)、ソホスブビル/レジバスビル(2015)、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル(2015)、エルバスビル(2016)、グラゾプレビル(2016)、ダグラタスビル/アスナプレビル/ペクラブビル(2016)、グレカプレビル/ピブレンタスビル(2017)、ソホスブビル/バルパタスビル(2019)

表10 日本で承認された抗HIV薬

系 統	品目(承認年)
逆転写酵素阻害薬 (ヌクレオシド系)	ジドブジン(1987)、ラムブジン(1997)、ジドブジン/ラムブジン(1999)、アバカビル(1999)、テノホビルジソプロキシル(2004)、ラムブジン/アバカビル(2004)、エムトリシタビン(2005)、エムトリシタビン/テノホビルジソプロキシル(2005)、エムトリシタビン/テノホビルアラフェナミド(2016)
逆転写酵素阻害薬 (非ヌクレオシド系)	ネビラピン(1998)、エファビレンツ(1999)、エトラビリン(2008)、リルピビリン(2012)、ドラビリン(2020)
プロテアーゼ阻害薬	リトナビル(1997)、ロピナビル/リトナビル(2000)、アタザナビル(2003)、ホスアンプレナビル(2004)、ダルナビル(2007)、ダルナビル/コピシスタット(2016)
インテグラーゼ阻害薬	ラルテグラビル(2008)、ドルテグラビル(2014)、カボテグラビル(2022)
進入阻害薬	マラビロク(2008)
カプシタンパク阻害薬	レナカバビル(2023)
複数系統の配合剤	ラムブジン/アバカビル/ドルテグラビル(2015)、エムトリシタビン/テノホビルアラフェナミド/エルビテグラビル/コピシスタット(2016)、エムトリシタビン/テノホビルアラフェナミド/リルピビリン(2018)、リルピビリン/ドルテグラビル(2018)、エムトリシタビン/テノホビルアラフェナミド/ピクテグラビル(2019)、エムトリシタビン/テノホビルアラフェナミド/ダルナビル/コピシスタット(2019)、ラムブジン/ドルテグラビル(2020)

世界のエイズ患者数は2021年の推計で3,840万人とされており、表10に挙げているような多種多様な治療薬が開発され、臨床使用されてきたことは理解できるが、わが国のエイズの累積患者数は35,000人程度であり、それほどまでに多種多様な治療薬が必要であったのか疑問である。しかしながら、わが国における血液製剤の規制上の過誤によりエイズの発生があった経緯があり、抗HIV薬に関しては特例的に承認するという、社会的な背景があることを知っておく必要がある。

おわりに 抗感染症薬開発の現状と今後の課題

2019年の晩秋に中国湖北省武漢市で発生した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、翌年3月には世界各地に拡散してパンデミックを引き起こし、WHOの集計によると2023年8月までの4年間に記録された8波の流行において、世界で7億6千万人が罹患し、690万人が死亡したとされている。これは1918～1920年のスペイン風邪より罹患者は遙かに多く、死亡者は約10分の1に達しており、感染症の脅威を再認識させる大惨事であった。

そのCOVID-19の流行の中で、軽症から重症までの様々な病態の患者を治療するための適切な抗ウイルス薬が無く、緊急措置として特例承認された治療薬も十分な臨床効果を与えず、抗感染症薬の開発研究の停滞による無力さを痛感させられた。特にわが国では、新薬創製に向けての意気込みが弱々しいだけでなく、逆に足を引っ張るような風潮があり、国内で唯一、塩野義製薬が開発したエンシトレルビルについて、無意味な論議を繰り返して承認を遅らせ、多くの患者の苦痛を癒すことが妨害されたことは残念であった。

世界的に、大手製薬企業の研究開発対象が利益率の低い抗感染症医薬品から、利益率の高い代謝性疾患治療薬に移行しているが、米国では大手製薬企業ではなく、小規模のベンチャー企業が特徴のある少数品目の開発を行い、開発に成功した新規抗感染薬を大手企業が権利を買い取るか、当該ベンチャー企業を合併することにより、製造販売するという構造

が形成されてきた。大手製薬企業に買い取られずにベンチャー企業が製造販売まで行ったところ、限定された臨床適応の範囲での販売では開発に費やした経費が回収できず、結局は破産に追い込まれた実例が数件あり、抗感染症薬の創製の停滞状態は解消されないままの現状である。

21世紀を迎えてからの、国内の抗感染症薬研究開発の空洞化からの復活が喫緊の課題であり、そのためのプッシュ型/プル型の研究開発支援策が模索されている。抗菌薬と抗真菌薬に関しては、薬剤耐性（AMR）対策が最大の課題であり、創製される耐性菌に有効な新規物質が速やかに実用化され臨床で使用されると共に、その研究開発に費やした費用が回収できるような支援策の実現が望まれている。

このMaster's Lecturesを著述しながら、抗感染症薬の“温故知新”を考えていたが、筆者の恩師である梅澤濱夫博士は、世界に先駆けて1949年に抗真菌抗生物質オーレオスリシン、1951年に抗ウイルス抗生物質アピコピロマイシン、1953年に抗腫瘍抗生物質ザルコマイシンを発見しており、1969年には世界で最初の微生物由来の酵素阻害剤ロイペプチンを発見し、その後の高脂血症治療薬などの開発を促した業績が遺されている。梅澤濱夫博士は、世界初の抗細菌抗生物質ペニシリンを1929年に発見した英国のアレキサンダー・フレミング博士、世界初の抗結核抗生物質ストレプトマイシンを1944年に発見したセルマン・ワックスマン博士、世界初の抗原虫抗生物質トリコマイシンを1952年に発見した細谷省吾博士を凌ぐ、広範囲の生物活性を有する新規抗生物質の探索研究者であり、創薬を実践した指導者であったことを改めて認識した。また、現在の職位を与えて戴いている北里大学の太田智特別栄誉教授は、微生物生産物科学の新たな研究領域を開拓し、発見した500種類を超える新規化合物の中の25物質余りが実用化され、創薬の実績が重ねられている。それらの研究成果の一つであるイベルメクチンが熱帯の風土病に苦しむ人々を苦痛から解放し多大な恩恵を与えており、その業績を称えるノーベル生理学医学賞が2015年に授与されている。本稿を読む若手研究者が、梅澤濱夫博士や太田智博士のような先人の業績を知り、“温故知新”の精神を

基にして抗感染症薬の創薬研究に携わり、後世において高く評価されるような創薬の成果を挙げることを望む次第である。

文 献

- 1) Yagisawa M, Foster PJ, Kurokawa T: Historical and hygienic aspects on roles of quality requirements for antibiotic products in Japan : Part 3 - Introduction of technology and knowledge in the production process and quality control of penicillin from the United States of America. 薬史学誌, 2016; 51 (1): 18-28.
- 2) Yagisawa M, Foster PJ, Kurokawa T: Historical and hygienic aspects on roles of quality requirements for antibiotic products in Japan : Part 5 - Introduction of technology and knowledge on streptomycin production from the United States of America. Jpn J Antibiot, 2016; 69(4): 235-256.
- 3) 八木澤守正, Patrick J. Foster, 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・公衆衛生学的考察: 第2報 ペニシリン及びストレプトマイシンの国産化の達成。薬史学誌, 2015; 50(2): 131-142.
- 4) 八木澤守正, Patrick J. Foster, 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・公衆衛生学的考察: 第7報 米国からの Chloromycetin, Aureomycin, Terramycin 及び Erythromycin 等の広範囲抗生物質の導入。Jpn J Antibiot, 2018; 71 (6): 311-333.
- 5) Kumazawa J, Yagisawa M: The history of antibiotics: The Japanese story. J Infect Chemother, 2002; 8 (2): 125-133.
- 6) 八木澤守正: 抗菌薬を概観する: 過去, 現在, そしてこれから。化療会誌, 2017; 65(2): 149-167.
- 7) 平井敬二: 日本発の抗菌薬開発の歴史と今後の展望について。化療会誌, 2020; 68(4): 499-509.
- 8) 平井敬二: Norfloxacin 創薬物語。薬史学誌, 2020; 55(2): 115-127.
- 9) 八木澤守正: 新規抗真菌薬の探索研究。真菌誌, 2004; 45(2): 77-81.