

感染症治療剤研究開発技術の一側面



技術解説

落合道彦*

1. はじめに

感染症疾患は多種の抗菌剤が開発された現在でも重要な問題であり、感染症治療剤は我国医薬品の約20%を占めて来た。この間、アミノグリコシド系、マクロライド系、テトラサイクリン系、さらに近年に至りキノロン酸系抗菌剤など、それぞれの特徴をもった薬剤が研究開発されてきた。当社では本質的に副作用の少ないβ-ラクタム剤に着目し、1970年代に入ってからまずペニシリン剤の探索合成研究を手掛け、ついでセファロスポリン剤の領域に歩を進め、第2世代セファロスポリン剤の代表格とも言うべきセフォチアム(図1)を含む数種の抗生物質

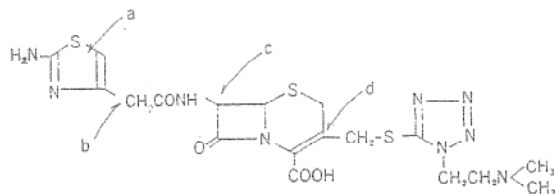


図1 セフォチアム(パンスポリン®)

製剤を研究開発してきた。微生物はβ-ラクタマーゼを産生するなど、あらゆる手を尽くして薬剤に対して自らを防御し、耐性菌発現という形で人類への挑戦の手を緩めない。各社研究陣はこの挑戦に対処すべく、それぞれしのぎを削って独自の研究を展開している。当社では前記セフォチアムを化学修飾することによってβ-ラクタマーゼ産生菌等に対しさらに優れた抗菌性を有する薬剤の開発を指向し、その基本骨格に種々の化学変換を加えた。その中で2-アミノチアゾリールアセトアミド基のα位にメトキシイミノ基を導入したものがβ-ラクタマーゼに

安定であり各種耐性菌、弱毒菌、嫌気性菌を含む広範囲の微生物に高い抗菌性を示すことが見いだされ、これに続く広汎な構造活性相関の研究を経てセフメノキシム(図2)が選出され、

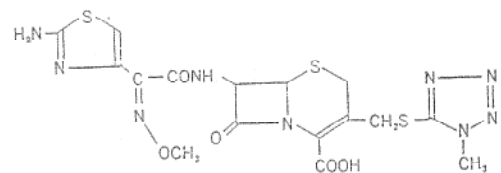


図2 セフメノキシム(ベストコール®)

各種試験を経て1983年2月、注射用広域スペクトラム抗生物質製剤として発売されるに至った。

技術研究の問題も含め日米貿易摩擦に関する双方の論議は絶えないが、1988年3月8日付New York Times紙に特許権の引用頻度を尺度にして国別の技術水準を測ると、日本は10年以上前から技術革新の面で世界第1位になっていたと報じられ、その最高位は当社が1978年に米国で権利化した抗生物質の特許¹⁾(セフメノキシム等を含む)であると紹介された。セフメノキシムで代表される本系統の化合物は感染症治療の面で高く評価されているばかりでなく、技術革新という点でも海外で高い評価を受けたことは“物まね日本”を返上する意味でも意義深い。

本稿ではこのセフメノキシムを含む“α-置換-2-アミノチアゾリールアセトアミドセファロスポリン系抗生物質”の研究開発の概要と現状の一端を、感染症治療剤研究開発技術の一側面として紹介する。

2. 研究開発技術の背景と概要

1929年に発見されたペニシリンは1945年にペニシリンGとして発売され第2次大戦末期の傷病兵の感染症に画期的な救いの手をのべた。

*落合道彦(Michihiko OCHIAI), 武田薬品工業株式会社, 理事, 研究開発本部, 技監, 薬学博士, 有機合成化学

16年遅れて発見されたセファロスポリンCはそのままでは抗菌力が低く、化学変換して得られたセファロチンが1962年に上市された(図3)。これらβ-ラクタム系抗生物質は高い抗

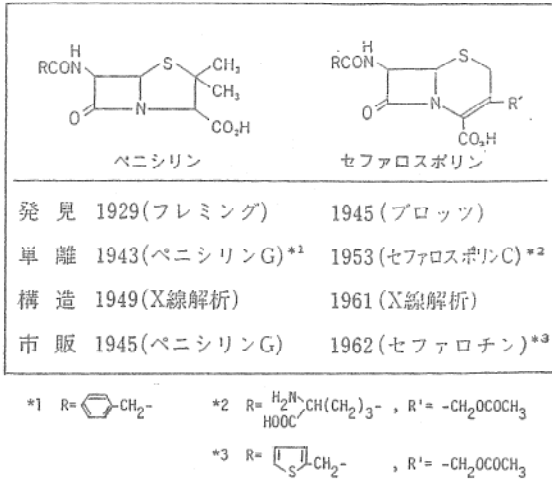


図3

菌力と低い毒性の故に大きくのび、さらに種々の誘導体が開発され、1988年の国内抗生物質製剤の市場構成比(図4)を見るとペニシリン類が9.1%、セファロスポリン類が65.4%と両者合わせて74.5%を占めるに至っている。

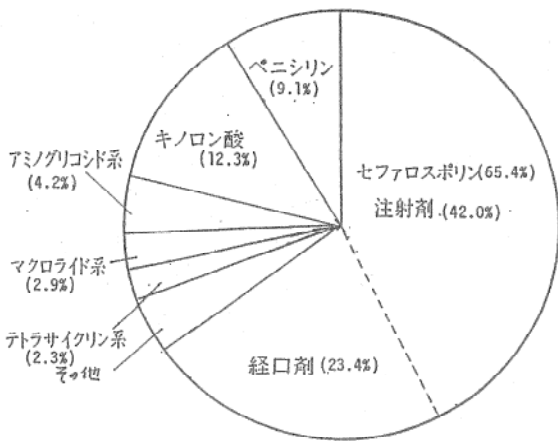


図4 国内抗生物質製剤の市場構成比(1988年)

注射用セファロスポリン剤としては1970年頃までに数種のもが上市されたが、いわゆる第1世代に属するものであり、それまでのペニシリン類に比しグラム陰性菌に対し抗菌力が改良されている。ついで1980年頃までにさらに数種のセファロスポリン剤が上市されたが、これらのいわゆる第2世代に属する抗生物質製剤の特徴は第1世代セファロスポリン剤に比し、

多少なりともβ-ラクタマーゼに対し抵抗力を有するか、または絶対的な抗菌力が増大したことに大別される。前記セフォチアムは後者の特性を具備しているが、ますます進む高齢化社会、絶えることのない耐性菌の発現等を考慮し感染症の将来を予測するとき、さらに優れた抗生物質の開発が望まれると考えられた。そこでこのセフォチアムの基本骨格を化学修飾することによってβ-ラクタマーゼに安定なものを得ようというアイデアのもと、矢印(図1)のところに種々の修飾が加えられた。とくに7位アシル基のα位(矢印b)及びセフェム環7位のα位(矢印c)にβ-ラクタム部に立体障害を与えるような置換基の導入を検討し多種の誘導体が合成された²⁾。これらの中で7位アシル基のα位にメトキシイミノ基を導入した一連の化合物が期待した生物活性を示すことが分かった。とくに(Z)-2-メトキシイミノ基を導入した化合物(図5)がβ-ラクタマーゼ産生菌を含む広範囲の細菌類に対し高い抗菌活性を示した。

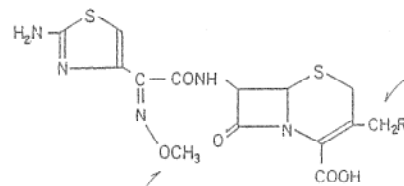


図5

ついでこの基本骨格について、主としてメトキシイミノ部及びセフェム環3位(矢印)の置換基を種々変換し、広汎な構造活性相関研究の結果セフメノキシムが選出された³⁾。続く各種評価試験を経て1983年2月、第3世代注射用セファロスポリン剤として上市されるに至った。この間、工業的製造法の基礎となる(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸(図6の7)の立体選択的な合成法が確立された。

3. 開発技術の説明

抗生物質の場合、開発技術の特徴はとくにユーザーの側からは主としてその生物学的特性によってとらえられる。しかし、その開発及び企業化には生物学的特性と同様にその経済的な製造が

重要な要素になる。セフメノキシム製造の中間体は市販の入手容易なアセト酢酸エステルを出発原料として、各工程において亜硝酸ナトリウム、臭素、チオ尿素のような安価な日常常用試薬を用い、熱力学的に安定で生成容易なE体(6)の生成を抑えた選択的な(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸エステル(5)の合成に成功

した⁴⁾。5から加水分解によってえられるカルボン酸(7)を用い、醗酵によって得られるセフェム化合物から、化学変換を経て得られるアミノ化合物(8)をアシル化することを基本とする合成反応によって、セフメノキシムを製造する方法が確立された⁵⁾。抗生物質製剤はその安定性が非常に重要であるが、セフメノキシムは極めて安定性の高いhemihydrochlorideと

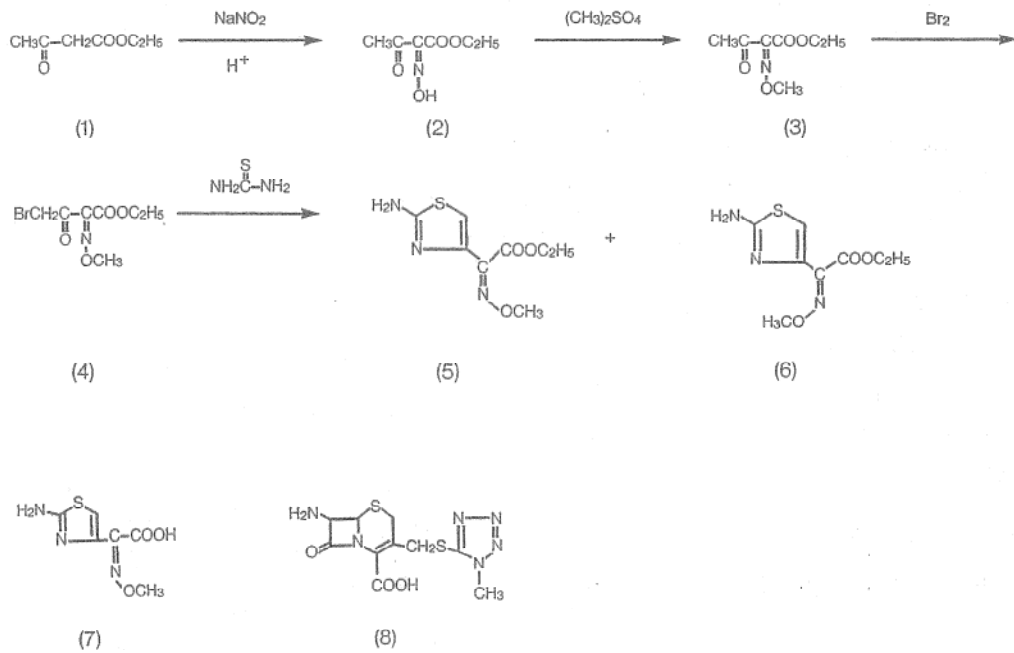
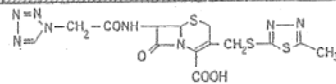


図6

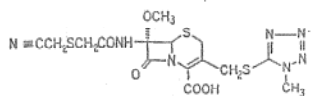
表1 有効菌種

菌種	グラム陽性球菌		グラム陰性桿菌							嫌気性菌		
	ブドウ球菌	レンサ球菌	肺炎球菌	インフルエンザ菌	大腸菌	クレブシエラ	シトロバクター	エンテロバクター	セラチア		緑膿菌	プロテウス
セフェム系抗生剤 (開発メーカー)												
セファロチン(米リリー)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
セファゾリン(藤沢薬品)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
セフメタゾール(三共)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
セフォキシチン(米メルク)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
セフォチアム(武田薬品)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
セフメノキシム(武田薬品)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

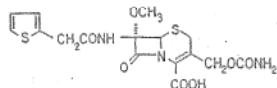
セファゾリン



セフメタゾール



セフォキシチン



してバルク製造されている。

セフメノキシムの生物学的特性の一面を示すために、代表的セファロスポリン剤とともにその有効菌種を例示する(表1)。斜線の部分が有効を意味するが、セフメノキシムの抗菌スペクトラムは第1、第2世代のものに比し著しく改良されており、弱毒菌であるセラチアや嫌気性菌にまで拡大されることが分かる。またその抗菌力の強さも第1、第2世代のものに比し大きく改良されており、とくに目標とした penicillinase や cephalosporinase のようなβ-ラクタマーゼを産生する菌株に対して顕著である(表2)。

別の実験でセフメノキシムは種々のβ-ラクタマーゼに対し著しく安定で

表2 in vitro 抗菌力

菌 種		産生 β-ラクタマーゼ*	セフメノキシム	セフォチアム	セファゾリン**
S. aureus	FDA 209P		1.56	0.39	0.39
S. aureus	308 A-1		1.56	0.39	0.39
S. aureus	1840	PCase	3.13	0.78	0.78
E. coli	NIHJ JC-2		0.2	0.2	1.56
E. coli	O-111		0.025	0.05	1.56
E. coli	T-7	PCase	0.39	6.25	100
C. freundii	IFO 12681		0.2	25	>100
K. pneumoniae	DT		0.1	0.1	1.56
E. cloacae	IFO 12937	CSase	6.25	>100	>100
S. marcescens	IFO 12648	CSase	0.2	>100	>100
P. vulgaris	IFO 3988	CSase	0.05	0.78	12.5
P. mirabilis	IFO 3849		0.39	3.13	50
P.morganii	IFO 3168	CSase	0.78	100	>100
P. aeruginosa	IFO 3455		6.25	>100	>100
P. aeruginosa	U 31	CSase	100	>100	>100
A. calcoaceticus	IFO 13006		25	25	>100

TSA 培地, 接種菌量 10⁷/ml *1 PCase: Penicillinase *2 第1世代
CSase: Cephalosporinase

あることが確認されたが、このようにβ-ラクタマーゼに対し安定性が増し、抗菌スペクトラムが拡大され、また抗菌力も増大したセフメノキシムの感染症治療効果を臨床試験成績から内科及び外科領域に分けて例示する(表3, 4)。

表3 疾患別臨床効果(内科)

疾患名	症例数	有効率(%)
呼吸器感染症		
肺炎	205	85.4
急性気管支炎	18	83.3
慢性気管支炎	70	72.9
慢性細気管支炎	5	40.0
気管支拡張症	29	55.2
肺癌二次感染	24	45.8
肺化膿症	24	95.8
膿胸	4	50.0
マイコプラズマ肺炎	14	71.4
その他の呼吸器感染症	8	100
小計	401	78.0
尿路感染症		
急性膀胱炎	26	88.5
慢性膀胱炎	29	72.4
急性腎盂腎炎	54	96.3
慢性腎盂腎炎	17	88.2
その他の尿路感染症	15	66.7
小計	141	85.8
胆のう炎・胆管炎	31	74.2
敗血症	23	82.6
細菌性心内膜炎	2	0
不明熱	8	37.5
その他	6	66.7
総計	612	78.9

表4 疾患別臨床効果(外科)

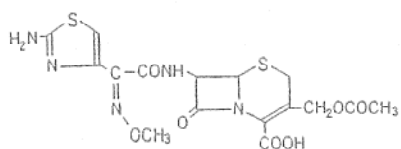
疾患名	症例数	有効率(%)
腹腔内感染症	56	87.5
胆道感染症	42	83.3
皮膚軟部組織感染症	9	88.9
尿路・性器感染症	504	69.2
産婦人科感染症	22	95.5
耳鼻科感染症	39	87.2
眼科感染症	14	85.7
その他	8	75.0
合計	694	74.1

これらの表から症例数の少ない二三の疾患等を除き、本剤は内科及び外科両領域において高い有効率を示すことが分かり、感染症治療に極めて有用なことが認められた。

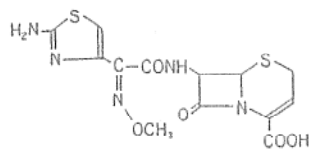
4. 開発技術の波及効果

1980年代に入りセフメノキシムの他に、いわゆる第3世代注射用セファロスポリン剤がオキサセフェム剤も含めて内外を通じ14品目開発上市されたが、その43%に当たる6品目がα-置換-2-アミノチアゾリールアセトアミド基を使っている(図7)。

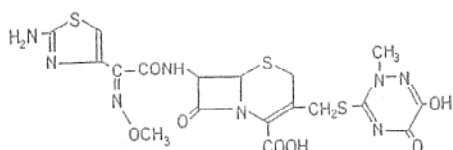
この他に1987年以降発売された経口用セファロスポリン剤3品目もすべてこのアシル基を使っており(図8)、さらに当社が世界に先駆けて発見した単環性β-ラクタム抗生物質スルファゼシン⁶⁾をリード化合物とした広汎な研究の結



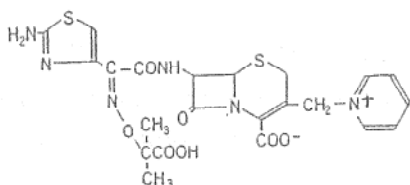
セフトタキシム



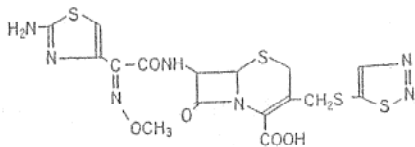
セフチゾキシム



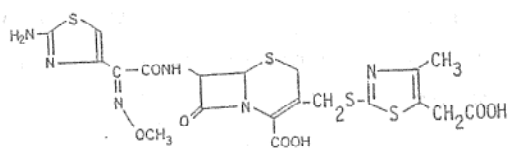
セフトリアキソン



セフトジタイム



セフゾナム

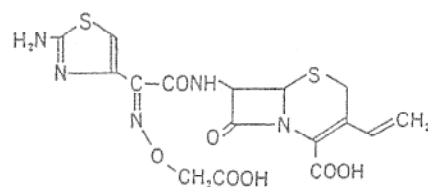


セフォジジム

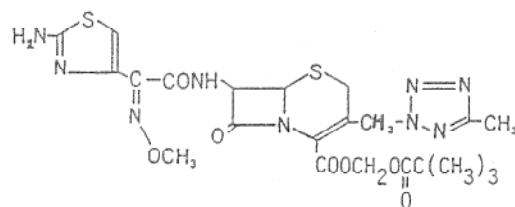
図7

果、1988年2月に上市したカルモナム、また本系統の化合物として米国スクイブ社が開発したアズトレオナムも同様にこのアシル基を応用しており(図9)、 α -置換-2-アミノチアゾリールアセトアミドセファロsporin系抗生物質に関する技術は国の内外を問わず、広い範囲に波及し感染症治療に大きな影響を及ぼしている。

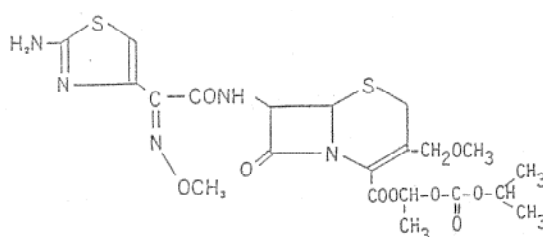
また現在このようなアシル基を有する二三のセファロsporin化合物が開発段階にあり、内



セフィキシム

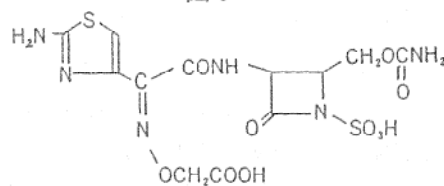


セテラムピボキシル

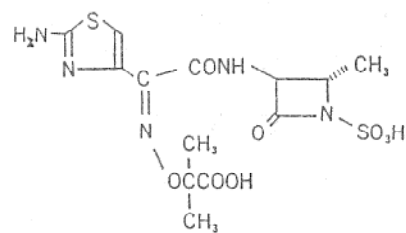


セフポドキシムプロキセチル

図8



カルモナム



アズトレオナム

図9

外10社に及ぶ企業が冒頭に記した特許に包含される技術を使用している。特許権の所有者が独占的にその権利を行使し、利益を上げることは特許権本来の機能の一つではあるが、地球上の多数の国が互いに協力し、末永く共存共栄を計るべきだという近年の認識の変革の波を考えると、一企業がその開発した技術を独占することなく、広く他の企業に実施を許諾することは望ましいことと考えられる。とくにそれが人類

の健康に直接関係する疾病治療剤に関するものであるとき、さらに医薬品一品目の研究開発に莫大な費用と長い年月を要する現実を併せ考えるとき、殊更のように思われる。

5. お わ り に

感染症治療剤研究開発の一側面を、 α -置換-2-アミノチアゾリールアセトアミドセファロsporin系抗生物質を例にして概説した。1970年代の一時期、ペニシリン剤やセファロsporin剤以外の β -ラクタム系抗生物質の研究に各社研究陣の関心と力点がシフトした時期もあったが、近年再びセファロsporin剤の研究がリバイバルし、現在ではいわゆる第4世代セファロsporin剤を目指した開発研究が展開されている。

感染症とその治療剤という見地からみると微生物と人間の闘いはとどまるところを知らない。また急速に進む高齢化社会の将来を考えると、さらに優れた感染症治療剤の開発が人類にとって重要課題であることは明白であるが、冒頭に引用した“特許の質で判明した技術革新世界一”と報じられた開発技術は、現実に国の内外を問わず化学療法界、医薬品工業界に広く波及し、感染症治療を通じ人類の健康に大きく貢献し、感染症治療剤の研究開発に歴史的な一里塚を築くとともに、将来にわたってさらに一層広く応用される可能性を残していると考えられる。

参 考 文 献

1) M.Ochiai, T.Okada, O.Aki, A.Mori-

moto, K. Kawakita and Y. Matsushita: U. S. Patent, 4, 098, 888 (1978) .

2) a) M.Ochiai, A.Morimoto, Y.Matsushita, T.Kanekao and M.Kida: J. Antibiotics, 33, 1005 (1980) .

b) M.Ochiai, A.Morimoto, Y.Matsushita, and K.Kida: J.Antibiotics, 33, 1014 (1980) .

c) M.Ochiai, A.Morimoto, T.Okada, Y.Matsushita, H.Yamamoto, O.Aki and M.Kida: J.Antibiotics, 33, 1022 (1980) .

3) S.Mitsuhashi and M.Ochiai : Chemotherapy, 33, 519 (1985) .

4) M.Ochiai, A.Morimoto, Y.Matsushita and T.Okada : J.Antibiotics, 34, 160 (1981) .

5) M.Ochiai, A.Morimoto, T.Miyawaki, Y.Matsushita T.Okada, H.Natsugari, and M.Kida : J.Antibiotics, 34, 171 (1981) .

6) a) A.Imada, K.Kitano, K.Kintaka, M.Muroi and M.Asai : Nature, 289, 590 (1981) .

b) M.Ochiai, S.Kishimoto, M.Sendai, S.Hashiguchi, T.Matsuo, A.Imada, M.Kondo and Y.Kita : 23rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Las Vegas, Nevada, U. S. A., No.578 (1983) .