

カルバペネム系抗生物質

フィニバックス®開発物語 —ドリペネム注射薬—

塩野義製薬(株)創薬研究所 西谷 康宏

【はじめに】

β-ラクタム系抗生物質は、その作用機序が解明され、化学修飾による抗菌力の増強と抗菌スペクトルの拡大により次々と新しい薬剤が開発され、現在もなお最も安全性に優れた抗細菌感染症薬としての地歩を占めている。とくに、1976年に報告されたチエナマイシンはカルバペネム系に分類される初めてのβ-ラクタム系化合物で、きわめて強い抗菌力と緑膿菌まで含めた広い抗菌スペクトルから大きな驚きと期待をもって迎えられた。しかも、β-ラクタマーゼにもきわめて安定であったことから、耐性菌をも標的にした創薬研究のターゲットとなった。しかしながら、チエナマイシン自身は化学的にきわめて不安定な上に、大量生産することが困難であったため、そのままで医薬品になることはなかった。その後、最適な化学合成法が確立されると、より優れたカルバペネム誘導体を目指して多くの製薬企業で開発競争が始まった。

【研究の背景と目指す薬剤のプロフィール】

塩野義製薬での開発研究は1990年に開始された。他社に遅れてのスタートで、イミペネムがすでに臨床使用されており、その他にパニペネム、メロペネム、ピアペネムなどが臨床・前臨床試験の段階にあったため4、5番手になる恐れがあった。ゆえにまずは先行品に勝る特性を探し始めた。カルバペネム系抗菌薬の一番の特徴として、強くそして幅広い抗菌活性を示し、とくに他の抗菌薬では効きにくかった緑膿菌に対しても活性を示すことがあげられる。

一方では痙攣誘発作用が懸念されていた。私たちは、「広い抗菌スペクトルを示し、他社のどの先行品よりも優れた抗緑膿菌活性を示すこと、そして中枢神経系への影響が弱いこと」とし、創薬研究を開

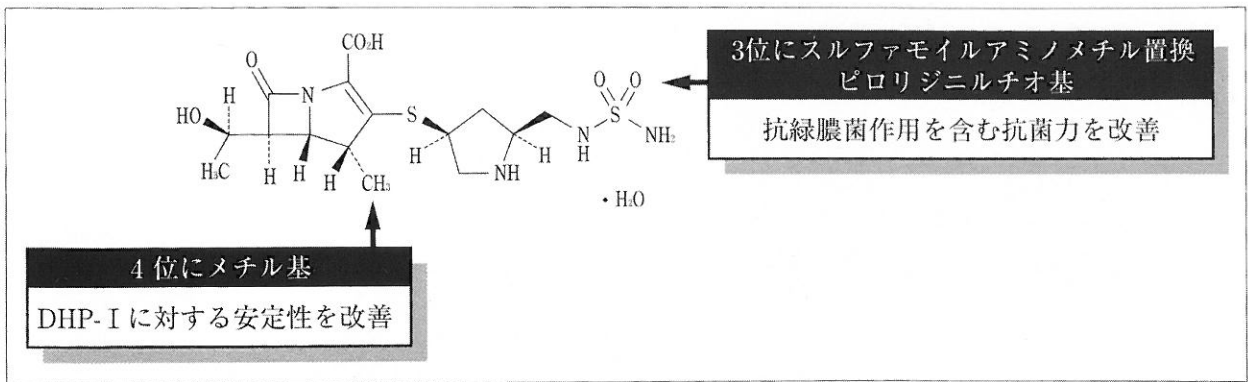
始した。

【化学構造と抗緑膿菌活性】

細菌の細胞内浸透圧は5-20気圧にも達する。細菌は、この高い内圧に耐えて形態を維持するため、人体細胞にはみられない強^{きょうじん}靱な細胞壁を持っている。この細胞壁がほころびるとその高い内部浸透圧に耐えきれず死滅する。β-ラクタム系薬はこの細胞壁合成酵素を阻害し抗菌活性を示すが、この酵素は細胞質膜上に存在する。そのため、抗菌活性を示すためには、緑膿菌などのグラム陰性菌では細胞質膜のさらに外側にある外膜を透過しなければならない。この外膜を効率よく透過するには、外膜に存在するポーリンと呼ばれる小孔が利用される。一般にこの小孔は大きな分子を透過しにくく、また内部は親水性になっているため、脂溶性の高い化合物も透過しにくい性質を持っている。そこで化学修飾の方針として、カルバペネム骨格に導入する部分構造上に、i) できるだけ小さく、ii) 親水性の高い官能基を導入することにより、ポーリンの透過性を高め、抗緑膿菌活性の増強を図りながら誘導体合成を進めることにした。その結果、スルファモイルアミノ基(NHSO₂NH₂)を導入した2つの誘導体を見出した。両者は特許上の問題もなく、優れた抗菌活性を示したが、より高い水溶性を示した化合物であるドリペネムを選択した。ドリペネムは既存のすべての抗菌薬の中で最高の抗緑膿菌活性を示す化合物であった。

【中枢神経系への影響】

抗菌活性を基準に選んだドリペネムについて次は中枢神経系の影響について試験を実施した。結果、ドリペネムはマウスでの痙攣誘発作用や、ラットやイヌでの脳波や行動に及ぼす影響は先行品より明らかに弱く、中枢神経系への影響は少ないことを示唆



ドリペネム水和物の化学構造と生物学的活性の関係

する結果が得られた。これらの抗菌活性および種々の安全性試験の結果を確認した後、大量合成を実施し臨床開発を進めることになった。

【結晶性と溶解性】

ドリペネムは注射薬であり、抗菌活性と安全性の他にもう1つ重要なことは水に対する溶解性である。親水性の高いスルファモイルアミノ基を導入したこともあり、ドリペネムの結晶は20%以上の高い溶解度を示し、臨床試験を順調に進めることができた。ところがある日のこと、生産工場にて凍結乾燥中に突然、新しい結晶が析出した。この結晶は生理食塩水に対する溶解度が大幅に低下しており約3%になっていた。以降、初期の高い溶解性を示す結晶は二度と得ることができなくなった。新型結晶の出現により、水溶性に優れているというドリペネムの特長の1つは失われ、製剤化検討に多くの時間を費やすことになったがこの新型結晶は以前の結晶に比べはるかに安定であったため、これを新たに特許申請することができ、ドリペネムの特許有効期限を大きく延長することができた。

【用量設定と臨床開発】

薬剤の臨床開発における最も重要なことの1つは用量設定である。先行薬の多くは1回量500mgに設定されていた。我々はヒトの血中濃度推移を試験管内でシミュレーションし、ドリペネムの殺菌力を評価した結果から、1回250mg投与で緑膿菌を含めた多くの細菌に対して十分な臨床効果が期待できると判断した。ドリペネム250mg投与とメロペネム500mg投与との二重盲検比較試験を実施した結果、メロペネムとの非劣性が証明された。その後確立されたPK/PD理論に基づく試験・解析からも、この1回250mg投与での臨床効果の妥当性が証明できた。

【おわりに】

ドリペネムの開発には、合成・物性などの困難があり、初期の予想を超える年月を要したが、それらの問題も解決することができ、国内において2005年にフィニボックス®として上市できるようになった。本薬は初期の目標であった抗緑膿菌活性が最も強く、種々の動物試験から中枢毒性が低いと推察される薬剤として開発することができた。今後は、本薬の特性を多くの先生方に理解していただき、より多くの患者さんの治療に役立っていくことを願っている。