

# メロペン<sup>®</sup>創製に向けた挑戦

大日本住友製薬株式会社 第二学術企画部 感染症グループ

## 【はじめに】

$\beta$ -lactam 系抗菌薬の一系統として分類されるカルバペネム系薬は、現在、院内肺炎をはじめとする重症感染症の治療薬として重要な役割を担っている。なかでも、1995年より本邦で臨床応用されているメロペン<sup>®</sup>（一般名：メロペネム）は、腎毒性低減剤等の配合を必要とせず、単剤での使用が可能となった世界初のカルバペネム系薬であるが、その開発の起源は、1976年 J. S. Kahan らにより、放線菌の産生する物質の中からカルバペネム骨格を有する天然物チエナマイシンが発見されたこと<sup>さかのぼ</sup>に遡る。

## 【開発コンセプト】

チエナマイシンは、従来のペニシリン系やセフェム系の抗菌薬を上回る、きわめて強い抗菌力と幅広い抗菌スペクトルを有していた。その一方で、痙攣に代表される中枢毒性や尿管壊死をとまなう腎毒性などの副作用、化学的安定性の低さに加えて、ヒト生体内でも加水分解されやすいなど、臨床応用するには克服すべき課題が山積していた。しかしながら、その優れた抗菌活性は、きわめて魅力的な特長であり、カルバペネム系薬の作用機序がヒト細胞には存在しない細胞壁ペプチドグリカンの合成阻害であることを考慮すると、その選択毒性の高さから『高い安全性』と『切れ味のある有効性』の両立が可能と考えられた。そこで、問題となる副作用や安定性を化学修飾によって克服することができれば、きわめて有用性の高い新規抗菌薬の開発につながるかの判断がなされ、「単剤で安全性および臨床効果に優れ、セフェム系薬と同等の十分量投与が可能なカル

バペネム系薬」を開発コンセプトとし、旧住友製薬（現：大日本住友製薬）研究陣による新規カルバペネム系薬の創製に向けた挑戦がスタートした。

## 【構造活性相関研究】

抗菌活性や中枢毒性、腎毒性の発現に影響を及ぼす構造に関する基礎的な情報を得るために、まず50-60の化合物の合成を行い、構造活性相関研究が実施された。得られた情報の主なものとして、①6位ヒドロキシエチル基は $\beta$ -lactamase 産生菌に対する抗菌活性の維持に重要である。②基本骨格の1位は抗菌活性と化学的安定性に関与しており、抗菌活性は $-\text{CH}_2-$ （カルバペネム骨格）の方が $-\text{S}-$ （ペネム骨格）より強く、化学的安定性は $-\text{S}-$ （ペネム骨格）の方が $-\text{CH}_2-$ （カルバペネム骨格）よりも優れている。③2位側鎖内の塩基（カチオン）性は抗菌活性、とくに抗緑膿菌活性および DHP-I に対する安定性の維持、向上にきわめて重要であるが、中枢毒性・腎毒性の発現にも関与している、などが明らかとなった。これらの知見から、当初の開発コンセプトを満足させるためには、とくに③の相反する目標を同時に解決する必要が生じた。すなわち2位側鎖の塩基性を低減することで中枢毒性・腎毒性の改善を図りつつ、抗菌活性と DHP-I dehydropeptidase-I（デヒドロペプチダーゼ-I）安定性の維持、向上を達成するというきわめて困難な課題の解決に向けて、当時の研究陣のたゆまぬ努力が続けられた。

## 【探索研究とメロペネムの発見】

抗菌活性、とくに抗緑膿菌活性が低下しない範囲で2位側鎖の塩基性を可能な限り低減させた化合物

の合成、評価が繰り返された。その結果、天然アミノ酸 L-4-ヒドロキシプロリンから誘導した側鎖を持つ化合物が、安全かつ抗緑膿菌活性を含めた優れた *in vitro* の抗菌活性を示すことが見出され、その後の周辺化合物探索で、抗菌活性の目標レベルを満足させる、ジメチルアミノカルボニル基（メロペネムの 2 位側鎖）を有する化合物にたどり着いた。しかしながらこの化合物は、予想どおりヒト DHP-I に対する安定性が低かったため、その改善策が模索され、いくつかの方策の中から、最終的に基本骨格の 1 $\beta$  位にメチル基を導入することにより、ヒト DHP-I 安定性の改善が達成され、メロペネムが見出された。この 1 $\beta$ -メチル基の導入は、メロペネム® が単剤で開発可能となった大きなポイントであったと同時に、その 2 位側鎖構造との相性の良さから抗菌活性、とくに PBPs 結合親和性の増強に基づく抗緑膿菌活性や抗インフルエンザ菌活性の向上に大きく寄与した。メロペネム® で達成された中枢毒性（痙攣誘発作用）の低さは、その後の研究で 2 位側鎖塩基性の低減により、GABA 受容体への結合親和性が低下したことを主要因とすることが明らかにされている。本邦での発売後 12 年を経た現在でも、確認されている本剤による痙攣発現の頻度は 0.07% と低値であることや米国で承認されているカルバペネム系薬の中で唯一、化膿性髄膜炎の適応を取得していることから、本剤の優れた中枢安全性が証明されたといえよう。

また、腎毒性に関しても、その後の研究で 2 位側鎖塩基性の低減により、尿細管上皮細胞への蓄積性が低下したことが腎毒性低減の主たる要因となっていることが確認されており、その使用実績から臨床的にも腎臓に対する安全性の高さは実証されたと考える。

### 【メロペネム®の特長（まとめ）】

以上のようなプロセスを経て、当初の開発目標であった「単剤で優れた安全性と有効性の両立」を実

現し、メロペネム®の誕生に至った。主な特長と構造の関係を図にまとめた。また製剤の安定性向上に寄与する結晶形として、3水和物結晶を見出したこともメロペネム®開発における重要な成功要因として特筆すべき点である。

メロペネム®の開発には、研究に着手してから15年以上もの歳月を要したが、1994年のイタリアでの発売を皮切りに、1995年に日本、その後世界各国で順次発売となり、現在では、世界100カ国以上で承認、発売されている。本邦においても各種細菌感染症に対する標準治療薬として種々のガイドラインに掲載されるに至っている。

### 【おわりに】

昨今、抗菌薬の効果を最大限に引き出すため、科学的根拠いわゆる PK-PD 理論に基づいた投与法の検討が活発に進められている。メロペネム®は、その安全性の高さから、投与量の増加、投与回数の増加、点滴時間の延長など、種々の投与法の工夫が容易に実施可能であり、さらなる臨床効果の向上も期待されている。われわれは、メロペネム®を供する企業として、今後とも感染症治療における医療ニーズに全力で応えていく所存である。

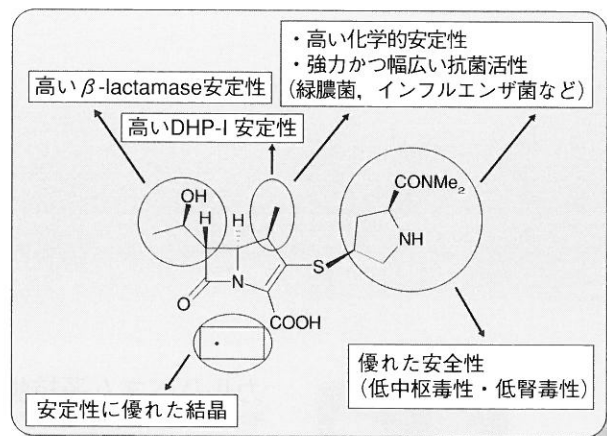


図 メロペネムの特長