

## 人類を脅かす薬剤耐性菌感染症に対する治療薬セフィデロコルの研究開発

塩野義製薬・研究企画部・感染症領域シニアフェロー

山野 佳則

近年は、世界的な規模での多剤耐性菌の増加、特に、最終兵器とされてきたカルバペネム系抗菌薬を含む多剤に耐性を示すグラム陰性菌が増加する一方で、これら耐性菌に対して有効な新規抗菌薬が枯渇していることが大きな課題と認識されている。新規抗菌薬の創製・開発が進まない要因の一つとして、多くの製薬会社が感染症領域から撤退し、世界規模で企業活動自体が他の疾患領域に比べ相対的に低下していることが挙げられる。新規抗菌薬の創製を継続的に進める上での産業界側の課題として、新薬の創製標的等に対する魅力あるシーズ化合物の創出の困難さ、多剤耐性菌による感染症治療薬の臨床開発試験を進める上での困難さ、に加えて、ビジネス上の優先度が低くなっている（耐性菌を対象にした感染症治療薬は投薬期間も短く、製造コストも高騰化しているため、利益を出しにくい）ということが挙げられる。このような課題は、G7でも取り上げられ、諸々の施策が打ち出されているが、まだ十分な効果を発揮するまでには至っていない。

このような状況の中、我々は、薬剤耐性を克服するための試みとして、細菌が生育のために必須な鉄を取り込む経路を利用して菌体内に侵入し抗菌活性を発揮することができるシデロフォア-抗菌薬の複合体の創製に成功した。このような試みは30年以上前から行われているものの、これまでに成功例はなかったが、緻密な評価系の構築と化合物のデザインによって、シデロフォアセファロsporin系薬であるセフィデロコルを見出すことに成功した。セフィデロコルは、鉄とキレート体を形成することによって、能動的に働く鉄取り込み系を介して細菌内に効率よく取り込まれること、 $\beta$ ラクタム薬に対する耐性機序として最も重要で多様性のある各種 $\beta$ ラクタマーゼに対して高い安定性を有することによって、上記したカルバペネム耐性グラム陰性細菌全般に対して強い抗菌力を発揮できることが、種々の非臨床試験および臨床試験で明らかとなっており、2019年には欧米において承認を取得し、海外において広く使われ始めている。

本セミナーにおいては、カルバペネム耐性グラム陰性菌に対する新規治療薬をグローバルに提供することを目的として研究開発を進めてきたセフィデロコルの性状と研究開発の経緯をお示しするとともに、新規抗菌薬の研究開発を進める上での課題、および課題解決のために国際的なレベルでの産学官の連携が必要であることについて紹介したい。

## 略歴

1984年3月 神戸大学・農学部卒  
1986年3月 京都大学大学院・農学研究科・修士卒  
1986年4月 塩野義製薬 入社  
1994年7月 京都大学大学院・農学博士取得  
2005年4月 塩野義製薬・創薬研究所・感染症部門・部門長  
2010年4月 塩野義製薬・創薬疾患研究所長 就任  
2016年4月 塩野義製薬・医薬研究本部・感染症領域シニアフェロー  
現在に至る