

特別寄稿

ヒト医療用ニューキノロンの展開

八木澤 守 正 (日本抗生物質学術協議会)

一般にキノロン系と呼ばれるピリドンカルボン酸系抗菌薬は、近年の細菌感染症の変貌に伴って急速な発展を遂げてきた一群の医薬品であり、その適応はグラム陽性球菌やグラム陰性桿菌にとどまらずクラミジア感染症にまで拡大されており、さらにマイコプラズマや非定型抗酸菌感染症への適応も広範に検討されるなど、興味深い展開がみられている。

1. 構造と名称

この系統の医薬品の先駆的な物質は1962年に発表されたナリジクス酸であるが、その母核はナフチリジンであるので正確にはキノロンと呼称することはできない。1966年にキノリン母核を有するオキシリン酸が発表されたが、同じ母核を有するミロキサシンやフルメキン（いずれも魚類用に現用されている）を経て、いわゆるニューキノロンの最初の物質であるノルフロキサシンが1980年に発表された。それまでのピリドンカルボン酸系抗菌薬では得られなかったような優れた臨床効果が認められ、高く評価されたことに伴って、後続の同系統の医薬品は全てニューキノロンと呼ばれるようになったが、それと同時に、既存の同系の物質は纏めてオールドキノロンと総称されるようになった。オールドキノロンには、ピリドピリミジン母核のピロミド酸及びピペミド酸やシンノリンを母核とするシノキサシンなどが含まれており、正確にはキノロンと称することはできないのであるが、時代の流れには逆らえず、オールドキノロンが通称となってしまった。

一方、ニューキノロンと総称される医薬品にもナフチリジン母核を有するエノキサシンやトスフ

ロキサシンが含まれており、化学的な命名法からは逸脱した呼称ではあるが、世界的に便宜的な名称としてキノロンが通用しており、ニューキノロンの用語も一般的に使用されている。便利な用語は、科学的には不合理なものであっても短期間に普及するものであり、抗菌薬においてはセフェム系抗生物質の世代分類などがその典型と言えるであろうと思われる。本稿では、ノルフロキサシン以後のピリドンカルボン酸系抗菌薬という意味でニューキノロンの用語を用いることとする。

2. 構造—活性相関

ノルフロキサシンに始まったニューキノロンの開発研究を俯瞰すると、開発研究が進むにつれてキノリン母核を有する物質に焦点が絞られてきていることが理解できる。既に国内で臨床使用されているオフロキサシン、シプロフロキサシン及びロメフロキサシンや欧米で使用されているペフロキサシン及びテマフロキサシン（既に撤退）はいずれもキノリン母核の物質であり、後述するように、現在臨床試験が進められている物質も全てキノリン母核を有している。動物用に開発されたベノフロキサシン、エンロフロキサシン、ダノフロキサシンのいずれもがキノリン母核の物質であることも興味深い。

ニューキノロンは薬化学 (medicinal chemistry) の領域では、最も実践的な対象であると言われており、極めて効率良く有用物質が得られてきている。既発表の母核と置換基を組み合わせると、光学異性体を除いて約7万種類の化合物がデザインされるが、既に臨床的に使用されている物質と開発研究中のものを合わせると25種程が有用

物質ということになり、その効率は約 0.3% であって極めて高率である。分子量が 350~400 と手頃であり、比較的コンピューターによるデザインが容易なためかも知れない。

ドラッグデザインにおいて母核をキノリンに固定すると、抗菌力と抗菌スペクトルの点からは 3 位のカルボン酸、4 位のオキノ及び 6 位のフッ素は触ることができない必須の要素であると考えられている。1 位の窒素には、直鎖、分岐鎖、環状など各種のアルキル基及びそれらの置換体を導入することができるが、芳香環でも優れた活性が期待できる。シプロフロキサシンが端緒となり、グラム陽性球菌及びグラム陰性桿菌に対する全般的な抗菌力を強めるために、シクロプロピル基の導入が好んで行われているが、経口吸収性や安全性を重んじる場合には、オフロキサシン型の 8 位との環状構造の形成も行われている。7 位には塩基性の置換基を含むことが必要と考えられているが、そのサイズはシクロプロピルの 3 員環からアゼビシクロの 9 員環まで許容性があり、さらに別のヘテロ環を付加しても抗菌活性には悪影響は認められない。

ニューキノロンは別名でフルオロキノロンとも呼ばれるように、6 位にフッ素を有することが特徴である。当然の発想ではあるが、フッ素の数を増加させたり、塩素など別のハロゲン原子を導入することが行われている。それらのハロゲン原子の導入箇所は、1 位の置換基上と 8 位の炭素であり、既に臨床使用されているナフチリジン系のトスフロキサシンでは、1 位にジフルオロフェニル基が導入されていて、分子内に 3 個のフッ素を含有している。フレロキサシンやスパルフロキサシンでは 8 位にフッ素、開発中の DU-6859 や BAY y3118 では塩素が導入されている。複数のハロゲン原子の導入は、グラム陽性球菌に対する抗菌力の増強という好影響を与えている。

3. 体内動態と副作用

抗菌力、特にグラム陽性球菌に対する活性を強化するための構造-活性相関研究が旺盛に進められる一方では、経口吸収性の改善や生体内代謝の

軽減などの体内動態に関する検討が進められている。7 位の塩基性の置換基としてはピロリジンとピペラジンが好んで選択されており、抗菌活性からすればグラム陽性球菌にはピロリジン、緑膿菌にはピペラジンが優れているが、体内動態からはそれぞれに問題点がありメチル基やアミノ基の置換による改善が試みられている。7 位の置換基が体内動態に及ぼす影響については詳細に検討されているが、それに加えて 1 位の側鎖の種類と 5 位及び 8 位の置換の有無による影響もあり、構造と体内動態の相関にはかなり複雑な要因を考慮する必要がある。

さらに、ニューキノロンにみられる幾つかの特有で好ましくない薬理作用の回避のための構造研究が進められている。ナリジクス酸の時点から知られていた幼若動物の関節への影響や中枢神経系への作用、エノキサシンで知られた非ステロイド系鎮痛消炎剤との相互作用、皮膚組織や眼組織への移行とメラニンに対する親和性、光線に対する反応性と安定性、染色体に対する影響など、活性の強い化合物であるだけに検討を必要とする項目は多く、体内動態の改善と副作用の回避に関する薬化学研究には目覚ましいものがある。

4. ニューキノロンの臨床適応

オールドキノロンでは有効菌種の幅の狭さと経口吸収性及び組織移行性の限界から、臨床適応は尿路感染症と腸管感染症に限られており、ピロミド酸などの胆汁中移行が良好な物質には胆道感染症の適応が加えられているだけである。一方、ニューキノロンは黄色ブドウ球菌から緑膿菌に至る幅広い抗菌スペクトルを有しており、経口吸収性と組織移行性に優れた物質が開発されてきていて、その臨床適応は極めて広範なものとなっている。現用のニューキノロンの中で最も適応範囲の広いものはオフロキサシンであり、浅在性化膿性疾患のほか、外科系、呼吸器、尿路、胆道、腸管、産婦人科系、耳鼻咽喉科系、眼科系、歯科・口腔外科系の感染症など殆どの領域をカバーしており、さらに淋菌性及びクラミジアによる非淋菌性尿道炎の適応も承認されている。グラム陽性球

菌に対する抗菌力が増強されたトスフロキサシンも広範囲な適応の承認を受けている。経口剤として外来で処方されることが多いニューキノロンでは、このような広範囲の適応があれば充分であり、短期間に急速に臨床使用量が増加したことがうなずけると思われる。

ニューキノロンはインフルエンザ菌に対する抗菌力に優れる特徴を有しており、近年増加しているアンピシリン耐性のインフルエンザ菌に対しても有効である。この優れた特徴は、臨床的にも好ましい現象として如実に現れている。最近では外来患者に慢性気道感染症が激減しており、新薬の臨床試験において対象患者としての慢性気道感染症例を探すのに苦労している程である。かつては1年に数回の外来治療、時には入院治療も必要であったような慢性気道感染症を再発する高齢患者が、ニューキノロンによる治療により来院する機会が減り、咳嗽や喀痰などの症状が抑えられており、クオリティー・オブ・ライフの上昇が認められている。この臨床的な一般現象に基づいて、インフルエンザ菌の慢性気道感染症への関与が、逆に証明されたという見方もある。

5. ニューキノロンの臨床使用量

ニューキノロンの先駆的な物質としてノルフロキサシンが1984年に発売され、その翌年にオフロキサシンが発売された。正確な臨床使用量を把握することはできないが、1985年のニューキノロンの市場は245億円と推定されており、既に全抗菌薬市場の3.3%に相当している。その後のエノキサシン、シプロフロキサシンの発売で臨床使用量は急激に増加し、1989年には1000億円を超えて、全抗菌薬の13%を占める程の増加がみられている。使用量のピークは1991年で、推定で1240億円、約17%に達している。

極めて大ざっぱな計算ではあるが、ニューキノロンの1日の投与量を600mgと仮定し、平均の投与期間を10日間とする。現行の薬価基準では、それらのニューキノロンの1日薬価が850～950円に相当するので、1症例あたりの金額は8500円から9500円ということになる。上記の1240億円と

いう推定市場は、患者数にすると1300～1400万人という極めて大きな数字になる。国民の8人から9人に1人が、平均して1年間に10日間のニューキノロンによる治療を受けたことになる。この概算を医薬品の重量に換算してみると、10日分の6gを1300～1400万症例分であるから、78～84トンに相当する。セフェム系抗生物質が最盛期であった1985年の、経口用セフェム系の使用量が約300トンであったことに比較して、重量的には少ないが、ニューキノロンが小児科では殆ど使用されていないことを考慮すると、成人領域特に高齢者の感染症治療において、極めて大量に臨床使用されていることが理解できる。

6. ニューキノロンの新展開

1984年のノルフロキサシンから1993年のレボフロキサシンまで、6品目のニューキノロンが次々と臨床の現場に導入されてきた。次世代のニューキノロン候補物質として、既に2品目は臨床試験が殆ど終了して申請の段階にあり、3品目では比較試験が進行中であり、2品目ではオープン試験が進められている最中である。さらに、1品目は臨床第1相試験を終えて治験の準備中、1品目が前臨床試験の段階にある。国内の状況を概観しただけでも9品目の開発研究が進められており、未だに優れたニューキノロンが求められているのが現状である。

次世代のニューキノロンに求められている特徴とは如何なるものであろうか。その回答は当然のことながら、現在までの臨床使用において指摘されてきたニューキノロンの弱点を補うものということになる。現用の9品目には、それぞれの長所と弱点があるので一概に述べることはできないが、究極のニューキノロンとしては次のような長所を備えた物質が求められていると言えよう。

1) 抗菌スペクトルと抗菌力

グラム陽性球菌では黄色ブドウ球菌、特にMRSA、そしてレンサ球菌と肺炎球菌に対する優れた活性が求められ、グラム陰性桿菌では緑膿菌に対する活性の強化が求められる。バクテロイデスなどの嫌気性菌に対する活性も強化されている

4 動物抗菌会報 (1994)

必要がある, クラミジアやマイコプラズマなどに対する活性の強化も求められており, その代表的な病原細菌に対しては, 既に十分に達成されている活性を減弱させないことが必要である。望ましくは, それら全ての病原菌に対する抗菌力が MIC_{90} で $1 \mu\text{g/ml}$ 以下であること。

2) 作用機序と耐性出現

作用の主要な標的が DNA ジャイレースの阻害であることを変えることは不可能であろうが, 菌体内への取り込み速度が早く, 排泄される速度の遅い物質が望まれる。望ましくは, 菌体内に積極的に蓄積されるような物質であり, 組織内濃度が MIC 以下であっても抗菌力が発揮される物質の開発が望ましい。耐性菌では, 標的の変化と細胞膜の透過性の変化が知られているが, 耐性の度合いは比較的低いので, 本来の抗菌力が強く菌体内への蓄積が高ければ, 耐性菌を抑圧することが可能である。

3) 体内動態

経口吸収性に優れ, 吸収が金属イオンや他剤の影響を受けないことが望まれる。100 mg の服用で $1 \mu\text{g/ml}$ 程度の血中濃度が得られ, 半減期は 7~8 時間程度の適度な持続性を有していること。排泄経路は主として腎排泄で, 尿中には 48 時間までに投与量の 85% 程度が代謝を受けずに排泄されることが望ましい。喀痰中移行に優れ, $3 \mu\text{g/ml}$ 程度の濃度に達し, 胆汁中移行も $10 \mu\text{g/ml}$ 程度に達することが望ましい。皮膚組織への移行に優れるものが好ましいが, 蛋白やメラニンとの結合性の弱い物質であることが必要である。

4) 安全性

染色体への影響が無いこと。中枢神経系への作用が無く, 他の薬剤と併用しても増強作用が認められないこと。望ましくは, 血中濃度が $10 \mu\text{g/ml}$ 以上に達しても十分な安全性が保障されること。光線に対して安定であり, 汗や皮膚組織に移行しても光線による変化や分解を受けないこと。胆・肝・腸の循環が起こりにくく, 腸内細菌叢への影響が少ないこと。

7. おわりに

1980 年の米国の ICAAC 学会でノルフロキサシンが華々しくデビューし, ニューキノロンという新しい用語が使用され始めた。興味深いことに, 第三世代のセファロスポリンという用語も同じ学会で初めて使用されている。

いずれの用語も新しいカテゴリーの抗菌薬の誕生を謳ったものであるが, 臨床的にはセフェム系抗生物質の方が先行して 1982 年から 1986 年に至る全盛時代があった。日和見感染症と呼ばれるグラム陰性桿菌感染症の克服の時期である。注射剤が主流であり, 背景因子が劣悪な高齢者や悪性腫瘍患者における感染症の治療に多大な恩恵を施し, 敗血症や髄膜炎という致命的な感染症の治療が功を奏し, かなり複雑な汚染手術でも術後感染症が激減した。入院中の注射剤治療から経口剤治療への切り替えのための経口用第三世代セフェム系抗生物質が次々と開発され, 高齢者の慢性感染症では在宅の治療も可能になった。しかし, β -ラクタム系抗生物質では抑圧することができない感染症も多く, 慢性感染症の治療後の再発も多かった。

ニューキノロンの登場は, β -ラクタム系抗生物質の弱点を補う意味において, 臨床サイドの求めに応じたものであり, 1984 年のノルフロキサシン, 1985 年のオフロキサシンと相次いで新薬が臨床使用され始めた。経口吸収性の悪さや, 目眩や不眠などの中枢神経系の副作用などの弱点が指摘されながらも, 全般的には優れた臨床効果が得られてきており, それらの使用量は急激に増加してきた。1988 年にシプロフロキサシンが使用され始めた時点で, ニューキノロン開発の第 1 段階は完了し, 第 2 段階に入ったと考えられている。1990 年に吸収性が改善されたロメフロキサシンと, グラム陽性球菌に対する抗菌力が改善されたトスフロキサシンが臨床使用され始め, 第 2 段階は完了した。

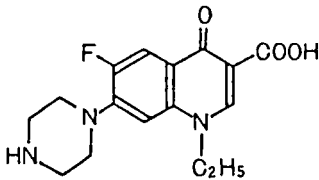
第 3 段階として, 現在までに臨床使用が承認された新薬のうち, レボフロキサシンは副作用の面での改善が図られ, フレロキサシンは経口吸収性

の改善と持続性，スパルフロキサシンは抗菌力の増強と持続性が図られている。第4段階としては，開発研究の途中にある T-3761 は抗菌力よりも安全性に着目して，血中濃度を $10 \mu\text{g/ml}$ 程度まで上昇させても十分に安全性が保証できることを確認し，静注投与による治療の道を模索している候補物質である。同じく Q-35 は，ニューキノロンで知られている各種の副作用が予測できるような実験系を組み，いずれの試験でも好ましい結果であった複数の候補物質の中から選択されたものである。また，現在臨床第2相試験を終了した段階にある DU-6859 も，各種の安全性の検討をパスしており，本来の抗菌力に優れているので今

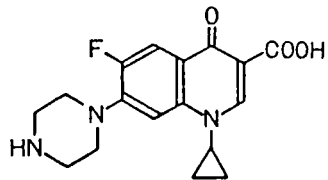
後の展開が楽しみである。

ニューキノロンの開発を概観してみると，上述したように臨床使用に基づき指摘された弱点を補う形で，段階を経て新薬開発が進められてきていることが明らかである。その期間は1980年から数えて，僅かに13年余りである。このような急速な医療用ニューキノロンの展開の足跡を辿ると，細菌学，薬理学，病理学などを含めた感染症に対する化学療法学の進歩と薬化学の発展を目の当たりにしてきた感があり，「ニューキノロン学」と称することが相応しいような大きな研究領域であると感じている。

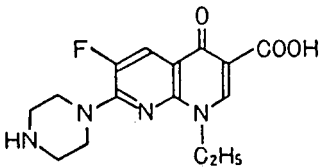
主要ニューキノロンの構造式



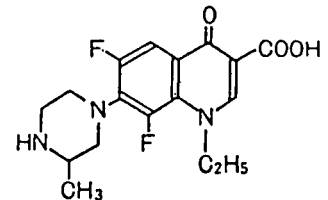
ノルフロキサシン



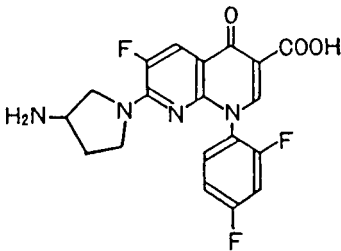
シプロフロキサシン



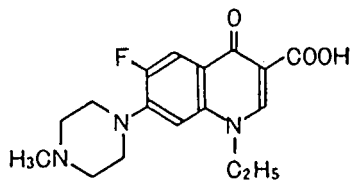
エノキサシン



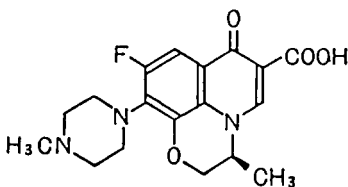
ロメフロキサシン



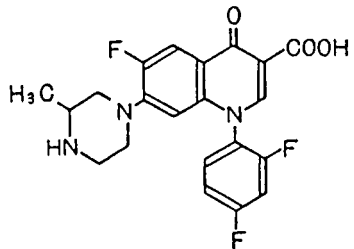
トスフロキサシン



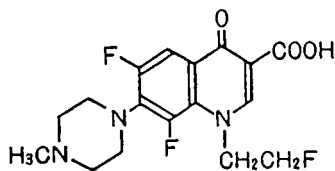
ペフロキサシン



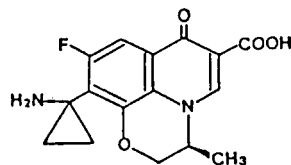
レボフロキサシン



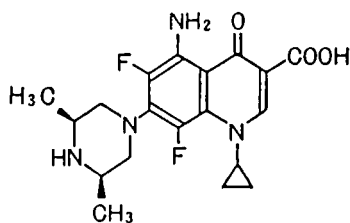
テマフロキサシン



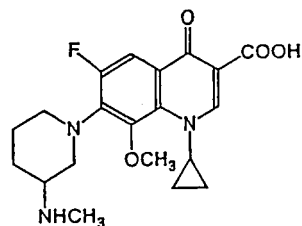
フレロキサシン



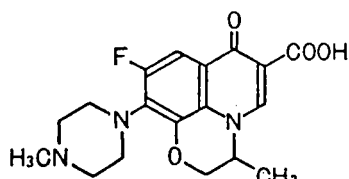
T-3761



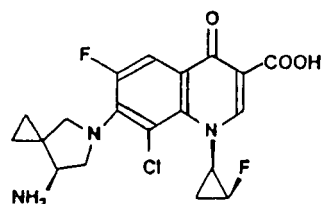
スパルフロキサシン



Q-35



オフロキサシン



DU-6859

Development of New Quinolone Antibacterials for Human Chemotherapy

Morimasa YAGISAWA

*Japan Antibiotics Research Association,
20-8 Kamiyohsaki 2-chome, Shinagawa-ku, Tokyo 141, Japan*

Following the discovery of norfloxacin, the first so-called new quinolone antibacterials, in 1980, a rapid development on this category of drugs has been noted. By means of the computer-assisted drug design, 70,000 derivatives or so had appeared on the screen and hundreds of them have really been synthesized. Nine of them were successfully introduced in clinics since 1984, and the clinical usage of those new quinolones is extremely extensive.

After the introduction of ofloxacin in 1985, enoxacin in 1986, and ciprofloxacin in 1988, prescription of this particular class of drugs has markedly increased to reach as high as 17% of the whole market of anti-infectives in 1991. It is estimated that the size of the market was 124 billion yen equivalent to 13 to 14 million cases receiving 600 mg a day for 10 days.

New quinolone could be classified into four groups based on their period of development. The first group, norfloxacin to ciprofloxacin, had been introduced with big expectations in clinical efficacy and without detail informations in side effects in human—those are thought to be the prototypes of new quinolones. The second group, lomefloxacin and tosufloxacin, are improved new models either in oral absorbability or in activity against Gram-positive

cocci, respectively. In the third group, levofloxacin (the L-isomer of ofloxacin) is much more improved in safety, fleroxacin shows higher oral absorbability and longer half-life in serum, and sparfloxacin is found to penetrate into bacterial cells effectively and to persist in infected tissues for long period. The fourth group, T-3761, Q-35 and DU-6859, are now under mid stage of development. All of them have been selected by several safety screenings, in which potential side effects in human are extensively examined, from dozens of candidate compounds.

In conclusion, the new quinolone antibacterials have been thought to be the ideal subject in medicinal chemistry in inventing useful drugs showing higher activities, better pharmacokinetics, and lower toxicities. Our knowledge in infectious diseases and chemotherapy have made such inventions possible for this decade.