

## キノロン薬開発の歴史と評価

熊澤 淨

北九州市立医療センター 院長\*

(平成 12 年 9 月 30 日受付・平成 12 年 10 月 23 日受理)

日本化学療法学会は化学療法の発展を図り、広くこの方面の研究の促進、知識の交流および普及を目的とし 1946 年から歴史がはじまっている。本学会が関与してきた抗菌薬開発の流れとしてはナリジクス酸、ピベミド酸、ニューキノロンへと続く 1 つの大きな流れがあった。オールドキノロンとよばれる主としてグラム陰性菌に抗菌力を示すナリジクス酸が 1962 年に誕生し以降種々の同系薬が開発された。しかし抗菌スペクトラム、尿中回収率、代謝などが課題とされていた。これらを解決するものとしてフッ素とピベミド酸を合体したオールドキノロンとは異なる構造をもついわゆるニューキノロンとして 1984 年にノルフロキサシンが世界で最初に開発/承認された。抗菌スペクトラムがグラム陽性菌まで拡大し、グラム陰性菌に対して一段と強い抗菌力をもったことから適応が尿路感染症、腸管感染症、耳鼻科感染症に加え、上気道感染症、浅在性化膿性疾患まで拡大された。よりすぐれた同系薬の開発はオフロキサシンをはじめ多くの製品が開発されたが、そのすべてを本学会として臨床治験を行っている。しかし、小児適応については現在もノルフロキサシンしか取得されていない。ニューキノロンは優れた抗菌薬であるが、副作用について当初から指摘されていた関節障害は臨床例では認められなかったものの中樞神経作用、光毒性など当初想定していなかったものが臨床試験開始後、市販後に明らかになってきた。光毒性については幸いなことに改善を期待できる薬剤が開発されている。本学会はこのような新抗菌薬の評価を含め今後も化学療法に関する研究、調査に力を注いでいくべきであり、学会誌、学術集會、研究会そして関連学術団体との共同研究も実施し続けなくてはならない。

**Key words:** 日本化学療法学会, nalidixic acid, new quinolone, norfloxacin

日本化学療法学会の目的は、化学療法の発展を図り、広くこの方面の研究の促進、知識の交流および普及を図ることにある。本学会は 1953 年より正式な活動を開始したが、ペニシリンの研究を行う 2 つの研究会が合体した 1946 年に本学会の歴史がはじまったと考えている<sup>1)</sup>。

現在まで本学会は、ペニシリン以降の数々の抗菌薬の基礎的、臨床的研究を続け総会や地方会などで報告してきた (Table 1)。本学会が関与してきた抗菌薬開発の流れのなかで忘れてはならないのが、ナリジクス酸、ピベミド酸、そしてニューキノロンへと続く 1 つの大きな流れがあったことである。

## I. オールドキノロン

ウィンスロップ社が 1962 年に開発したナリジクス酸<sup>2)</sup> (Fig. 1) は、グラム陰性菌に対して強い抗菌力を示し、尿路感染症あるいは腸管感染症の適応を得て市販された。泌尿器科医の私にとって愛着の深い薬である。しかし、当時からさまざまな問題点が指摘されていた。それはグラム陽性菌、緑膿菌に対しては抗菌力がなく、組織移行が悪くさらに代謝を受けやすいことなどである。

そうしたなかで、わが国の研究開発者によって開発さ

れたのがピベミド酸<sup>3)</sup> (Fig. 2) である。ナリジクス酸とは、緑膿菌に対して強い抗菌力をもつ点、それによって耳鼻科感染症が適応になった点が異なる。また、組織移行性も若干改善された。

しかし、ピベミド酸もやはりグラム陽性菌に対しては抗菌力を示すことはなかった。その他、いわゆるオールドキノロン薬として、種々の抗菌薬が開発されたが (Fig. 3)、やはり緑膿菌やグラム陰性菌に対する抗菌力をより向上させること、グラム陽性菌に対する抗菌力をもたせること、尿中回収率が高く、代謝が安定であることが

Table 1. History of the development of chemotherapeutics

1930 s	sulfonamide
1940 s	penicillin G
1950 s	erythromycin, tetracycline, chloramphenicol
Early 1960 s	methicillin, ampicillin, nalidixic acid
Late 1960 s	first-generation cephalosporins, gentamicin
1970 s	anti- <i>Pseudomonas</i> penicillins, pipemidic acid
1980 s	second-generation cephalosporins third-generation cephalosporins new quinolones, carbapenems
1990 s	new macrolides

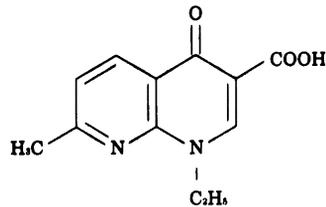
課題とされていた。

## II. ニューキノロン薬の登場

オールドキノロン薬の問題点を解決するものとして、当時多くの研究者が注目したのが、フルメキンのフッ素とピペミド酸を合体させたような構造 (Fig. 4) であった。各研究者はもちろん、フッ素ばかりでなくさまざまな構造の有用性を検討していたが、結局はもっとも強い DNA ジャイレース阻害活性をもち、かつ菌体内への取り込みがよい、すなわち抗菌力が強いフッ素に行き着い

た。こうした構造の薬剤は、それまでのオールドキノロン薬とは明らかに異なる特徴を持つことから、上田 泰によりニューキノロンと命名された<sup>4)</sup>。

1984年世界で最初に開発/承認されたニューキノロンが、杏林製薬からノルフロキサシン<sup>5)</sup> (Fig. 5) として市販された。ノルフロキサシンは上田 泰が総世話人となり、日本化学療法学会として臨床治験が行われた<sup>6)</sup>。その結果、抗菌スペクトラムがグラム陽性菌まで拡大したこと、グラム陰性菌に対して一段と強い抗菌力をもつ



Brand Name : Wintomylon  
Launch : 1962

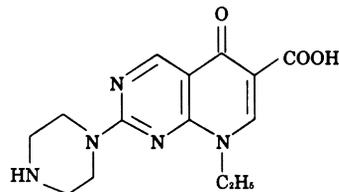
### Features

- Strong activity against gram-negative bacteria
- INDICATIONS AND USAGE :  
urinary tract infections, enteric infections

### Problems

- No activity against *Pseudomonas* spp. and gram-positive bacteria
- Poor penetration into the tissues
- Metabolic instability

Fig. 1. Nalidixic acid.



Brand Name : DOLCOL  
Launch : 1973

### Features

- Activity against *Pseudomonas* spp.
- INDICATIONS AND USAGE :  
urinary tract infections, enteric infections,  
otorhinolaryngological infections
- Good penetration into the tissues

### Problems

- No activity against gram-positive bacteria

Fig. 2. Pipemidic acid.

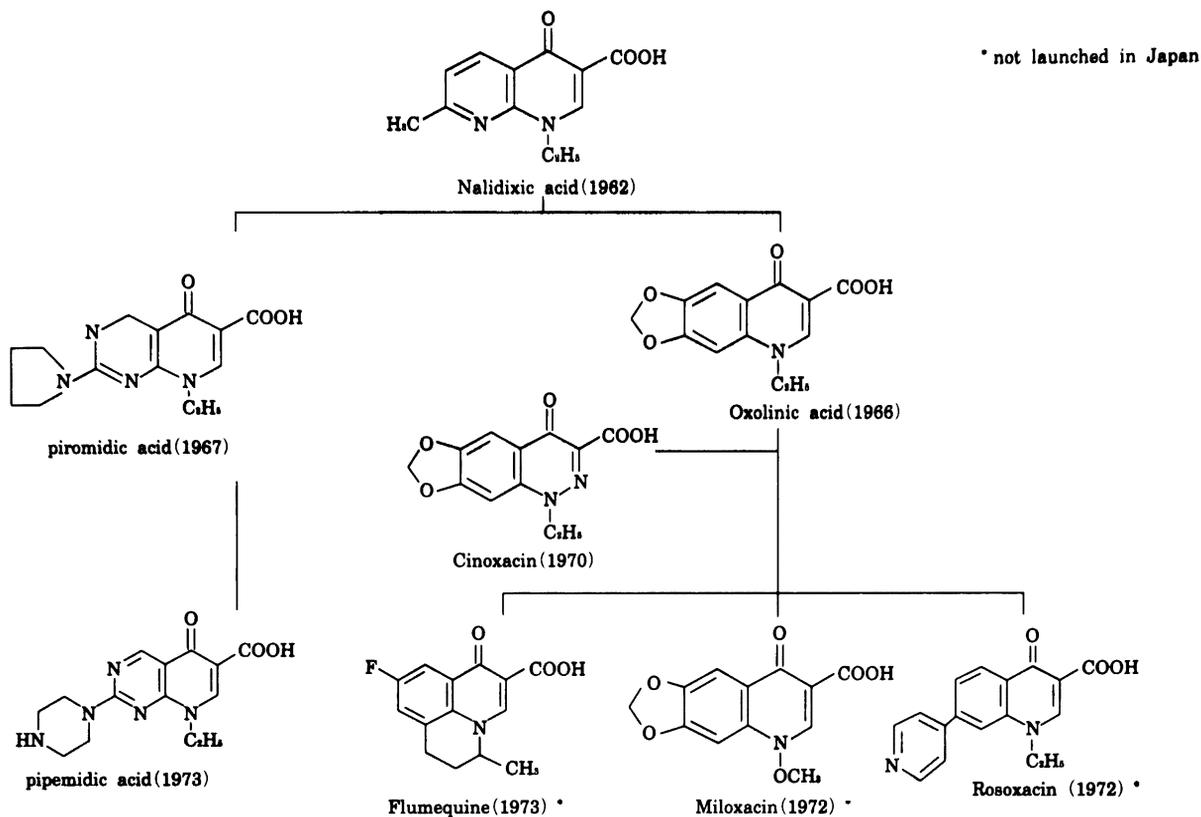


Fig. 3. Development of old quinolones.

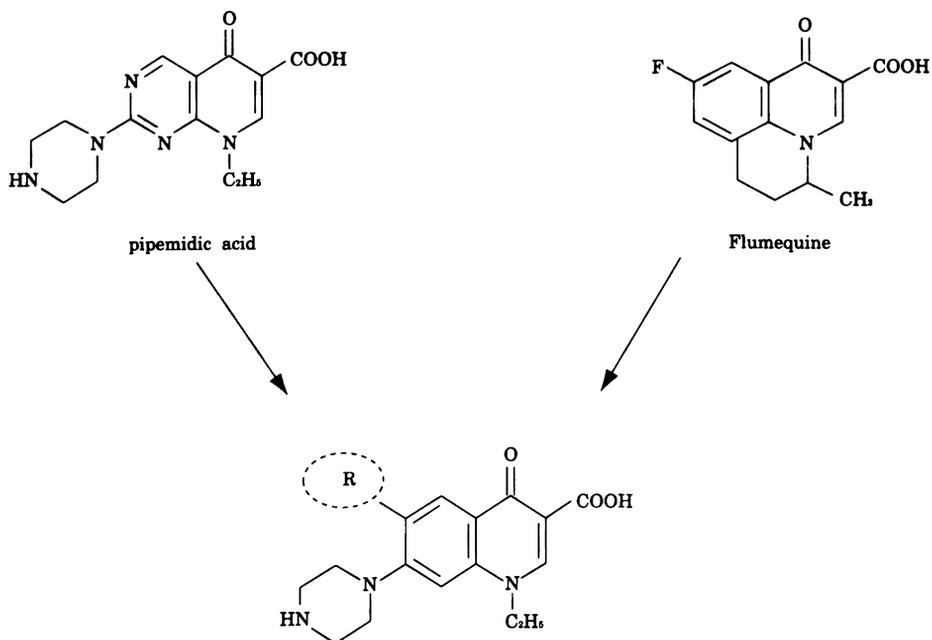
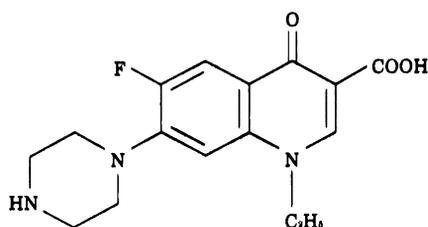


Fig. 4. Background of birth of new quinolones.



Brand Name : BACCIDAL  
Approval : March 1984

Features

- Broad spectrum extending to gram-positive bacteria
- More potent activity against gram-negative bacteria
- INDICATIONS AND USAGE :  
upper respiratory tract infections  
urinary tract infections, superficial purulent diseases  
biliary infections, otorhinolaryngological infections
- Metabolic stability

Problems

- Slightly low oral absorption
- Low urinary recovery

Fig. 5. Norfloxacin—The first new quinolone.

たことから適応が上気道感染症、浅在性化膿性疾患にまで拡大された。しかし、それでも課題はまだ残っていた。経口吸収がやや低いこと、尿中回収率が低いことなどである。このためさらに優れた特性をもつものを開発すべく、研究・開発に拍車がかげられ、小児への投与、体内動態の改善、投与回数の減少といったことについての検討も進められた。

市販直後多剤耐性菌（特にMRSA/緑膿菌など）による小児重症感染症が増加していること、また、オールドキノロン薬（NA）は幼若動物で関節障害を惹起することが指摘されているが、多年にわたって小児に使っているにもかかわらず、実際に関節障害は認められなかったことを踏まえ、ノルフロキサシンを小児感染症に対しても使用してよいのではないかと藤井良知より提案があった。

これを契機に、幼若動物での関節障害の基礎的再検討や小児感染症に対する小規模臨床試験がはじめられ、1987年に31施設で拡大臨床試験が行われその成績<sup>7)</sup>をもとに申請がなされ、1991年に承認された。

III. 各ニューキノロン薬に対する本学会の取り組み  
ノルフロキサシンに続いて、多くのニューキノロン薬が各メーカーから開発された (Fig. 6)。そのすべてを日本化学療法学会として臨床治験を行っている。これらのニューキノロン薬は、シプロフロキサシンを除き、すべて日本製であるということは実に素晴らしいことであるが、世界的にはあまり知られていない。わが国関係者のPRが不足であることを痛感している。

日本化学療法学会として、これらのニューキノロン薬にどう取り組んできたかをふり返ってみると、オフロキサシンについては勝 正孝、斎藤 篤が世話人となり1982年に<sup>8)</sup>、エノキサシンについては石神襄次と松本文夫が世話人となり1983年に<sup>9)</sup>、シプロフロキサシンについては真下啓明が世話人となり1984年に<sup>10)</sup>、ロメフロキサシンについては副島林造と松本文夫が世話人となり1987年に<sup>11)</sup>、トスフロキサシンについては島田 馨が世話人で1987年に<sup>12)</sup>それぞれ報告されている。

最初のニューキノロン薬ノルフロキサシンを開発した杏林製薬でも、新たなニューキノロン薬の研究が続けられ、体内動態に優れるAM-833を開発した。これは副島林造を世話人として1989年に<sup>13)</sup>報告されている。その後、スパフロキサシンについては原 耕平と河田幸道が世話人となり1990年に<sup>14)</sup>、またレボフロキサシンについては斎藤 篤が世話人となり1991年に<sup>15)</sup>、それぞれ報告されている。

これらニューキノロン薬の適応をみると、やはりオールドキノロン薬に比べ大きく拡大してきているが、小児適応については、現在もノルフロキサシンだけしか取得されていない。

IV. ニューキノロン薬の副作用とその改善

いままでニューキノロン薬が抗菌力、抗菌スペクトラムと臨床効果についていかに優れた抗菌剤であるかを述べてきたが、どんな薬にも副作用があることを忘れてはならない。幼若動物における関節障害については当初から指摘されていたが、幸いにして臨床例では認められて

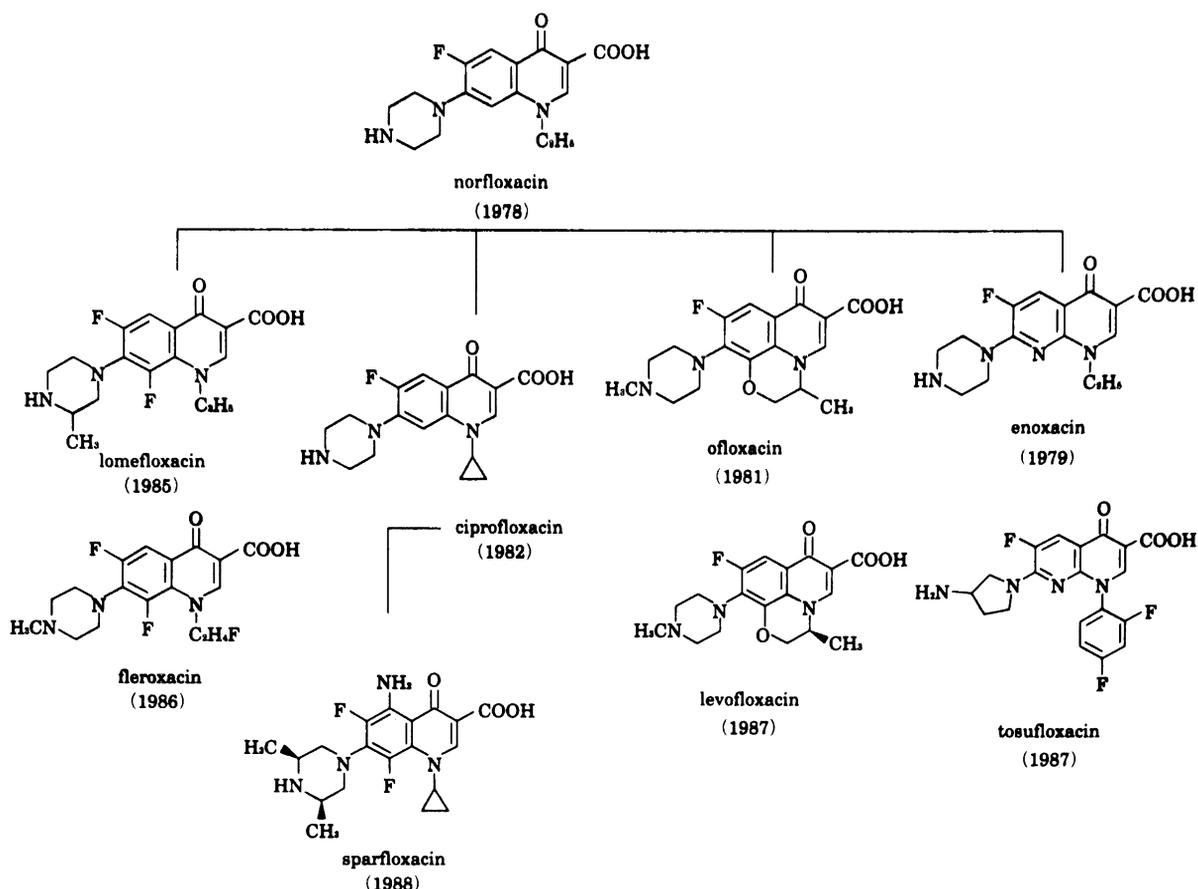


Fig. 6. Development of new quinolones.

いなかった。

ところが、中枢神経作用、光毒性、薬物相互作用などは、当初想定されていなかったものであり、臨床治験開始後あるいは市販後に明らかになってきた。このなかでは中枢神経系の副作用は比較的早期より明らかにされていた<sup>16)</sup>が、しかし光線過敏症<sup>17)</sup>、低血糖<sup>18)</sup>、横紋筋融解症<sup>19)</sup>、心電図異常<sup>20)</sup>といった副作用は市販後徐々にわかってきた。光線過敏症については幸いなことに、改善を期待できる新しい薬剤が開発されている<sup>21)</sup>。しかし、その他の副作用全般をなくそうとすることは、抗菌活性との兼ね合いからなかなか容易ではないようである。

このようにニューキノロン薬は陰の部分もちながらも、現在まで多くの臨床医に好んで使用されてきた。それは、それまでの抗菌薬になかった優れた特性をたくさんもっていたからである。しかし、われわれ臨床医は感染症で悩んでいる患者を目にするたびに、もっと高い有用性の抗菌薬が得られないものかと欲を出してしまうのが常である。抗菌力の増強、抗菌スペクトラムがさらに拡大され、近年問題視されている肺炎球菌、ブドウ球菌の特殊なタイプや嫌気性菌にもっとよく効くものの登場が待ち望まれる。

体内動態については、血中半減期、経口吸収性、肺内移行性に注目する臨床医が多くなっており、これらの特性の向上も期待したい。さらには、前記した多くの副作用が軽減されることも待ち望んでいる。

最近、杏林製薬よりガチフロキサシンが (Fig. 7) 開発された。この薬剤の側鎖構造のうち、7位の3-メチルピペラジニル基の導入により体内動態が改善され、中枢毒性が軽減されさらに水に対する溶解性が向上し、8位のメトキシ基の導入によって抗菌力が増強し、光毒性および細胞毒性が低減したと報告されている<sup>21)</sup>。

副島林造を世話人とする日本化学療法学会による臨床治験が行われ、それらの特性を確認したことの報告がなされた<sup>21)</sup>。

#### V. 21世紀に求められるニューキノロン薬

最近、新GCPの下で抗菌剤の開発は非常に難しくなったといわれており、日本化学療法学会としてもこの点については十分認識している。しかし、本当に優れた新薬剤があるのであれば、その臨床使用に向けて積極的に取り組んでいくのが化学療法学会員の務めである。

臨床治験では当然、厳正な評価を行うべきだが、適応ありと認められたならば、できる限り早く臨床の現場で

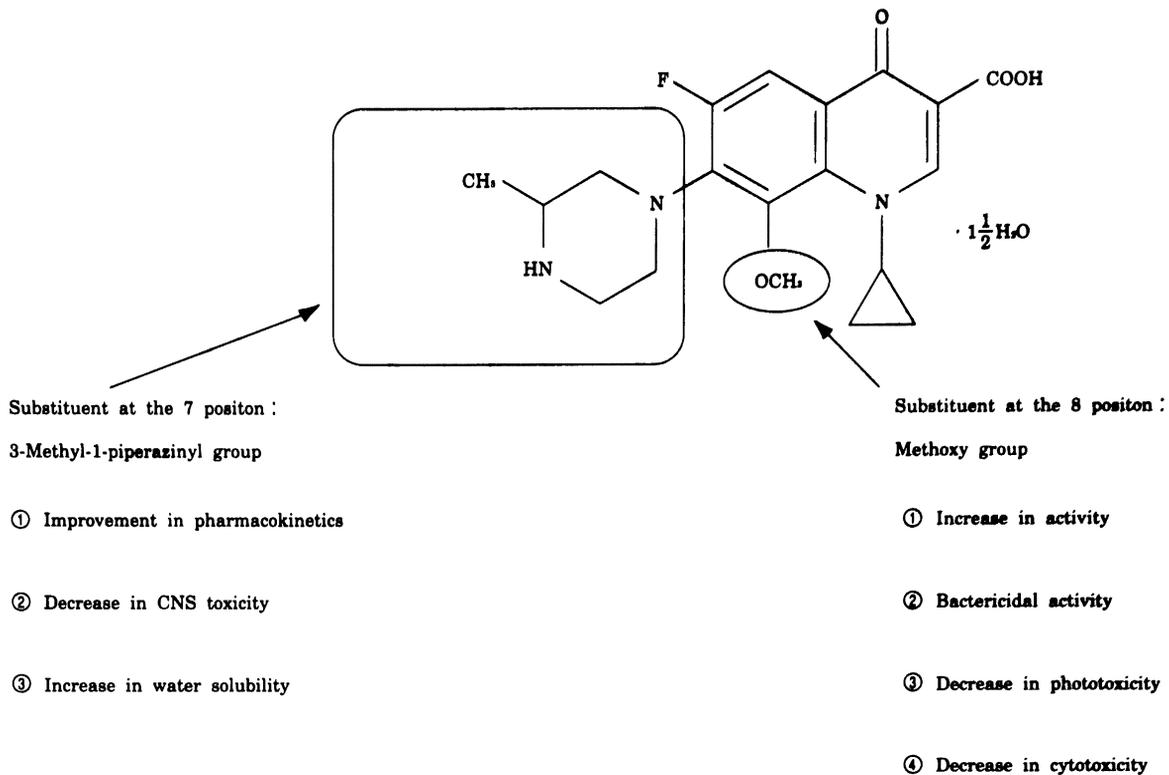


Fig. 7. Structural features of gatifloxacin.

Table 2. Improvements required of future new quinolones

1. Activity against intractable bacteria:  
against *Pseudomonas*, MRSA, PRSP, quinolone resistant-  
*S. pneumoniae*, *M. tuberculosis* (cross resistance)  
= drugs for specific causative organisms =
2. Application to pediatric infections:  
to otitis media, meningitis caused by resistant strains such  
as PRSP
3. Greater safety
4. Development of oral and injectable formulations
5. Cost-benefit analysis
  - Cost for development
  - Cost of manufacturing raw material
  - Development for targeting a global market

使えるようにしていただくべきだろうと考えている。

化学療法学会員の一人として、現在私はさらに欲張りなことを願っている (Table 2)。

来年からすなわち 21 世紀になれば、緑膿菌, MRSA, PRSP, キノロン耐性肺炎球菌, 多剤耐性結核菌など、現在問題となっている菌種によって起こる難治性感染症に有効なニューキノロン薬を開発していただきたいと思っている。

小児については、PRSP などの耐性菌による中耳炎、髄膜炎が大きな問題になっており、これに有効な安全性の高いニューキノロン薬が待ち望まれる。欧米ではすでに日常的に行われている経口剤と注射剤のスイッチ療法

については、われわれも臨床治験を行ってきたが、本療法の有用性を確認しており、早急な臨床応用が認められるべきと考えている。

さらにコスト面からは、低開発国を含めワールドワイドに使用できるかどうかを考えて、薬剤を開発していくことも 21 世紀に求められる重要な課題ではないかと考える。

#### VI. 開発中のニューキノロン薬

いまなおニューキノロン薬として、次々に新しい薬剤が開発されており、すでに 4 剤が申請されている (Fig. 8)。適正な審査のもとに、もし問題があるのであれば早く問題点を指摘していただきたいし、優れた薬剤と確認されたならば、早く認可していただきたいと考えている。その他にも臨床治験中のもの (Fig. 9)、前臨床段階のもの (Fig. 10) があり、わが国の製剤が多いことを強調しておきたい。

#### VII. 今後の本学会の取り組み

現在、日本化学療法学会は多くの薬剤の臨床治験にかかわっているが、実際に臨床治験にあたる医師あるいはその関係者が、治験を適正に行う十分な能力をもっているかという点についても、学会として取り組むべきであろうと考えている。そのために抗菌薬臨床試験指導者制度を設け、試験担当者の質の向上を図っている。今年から試験によってその資格を問うことになり、第 1 回の

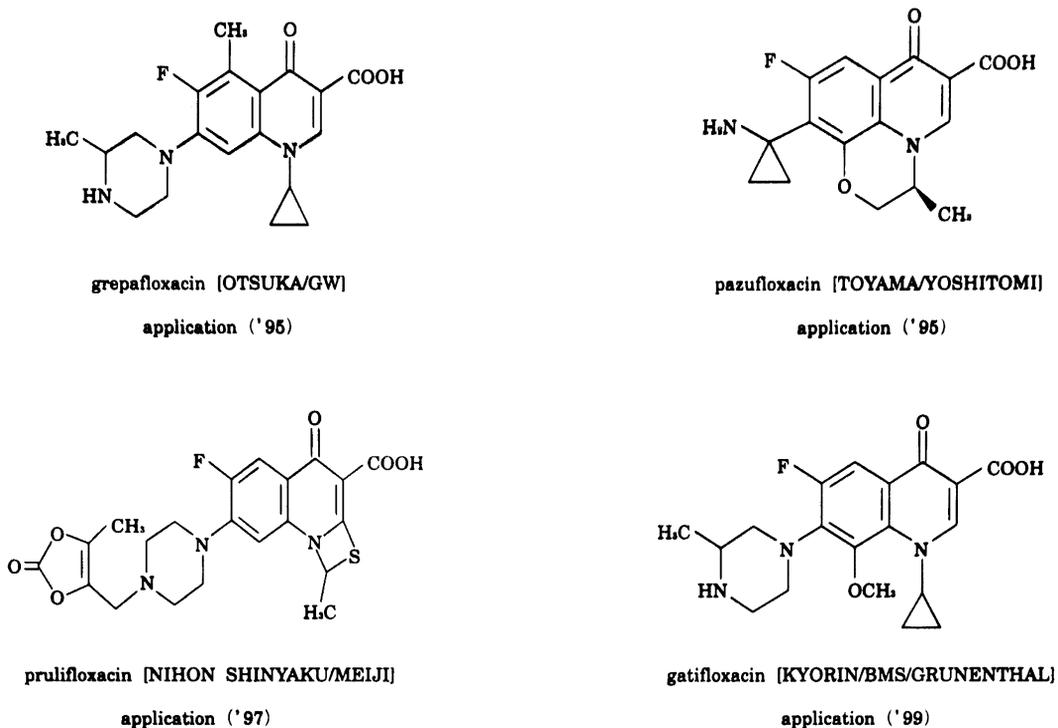


Fig. 8. Chart of the development of new quinolones (1).

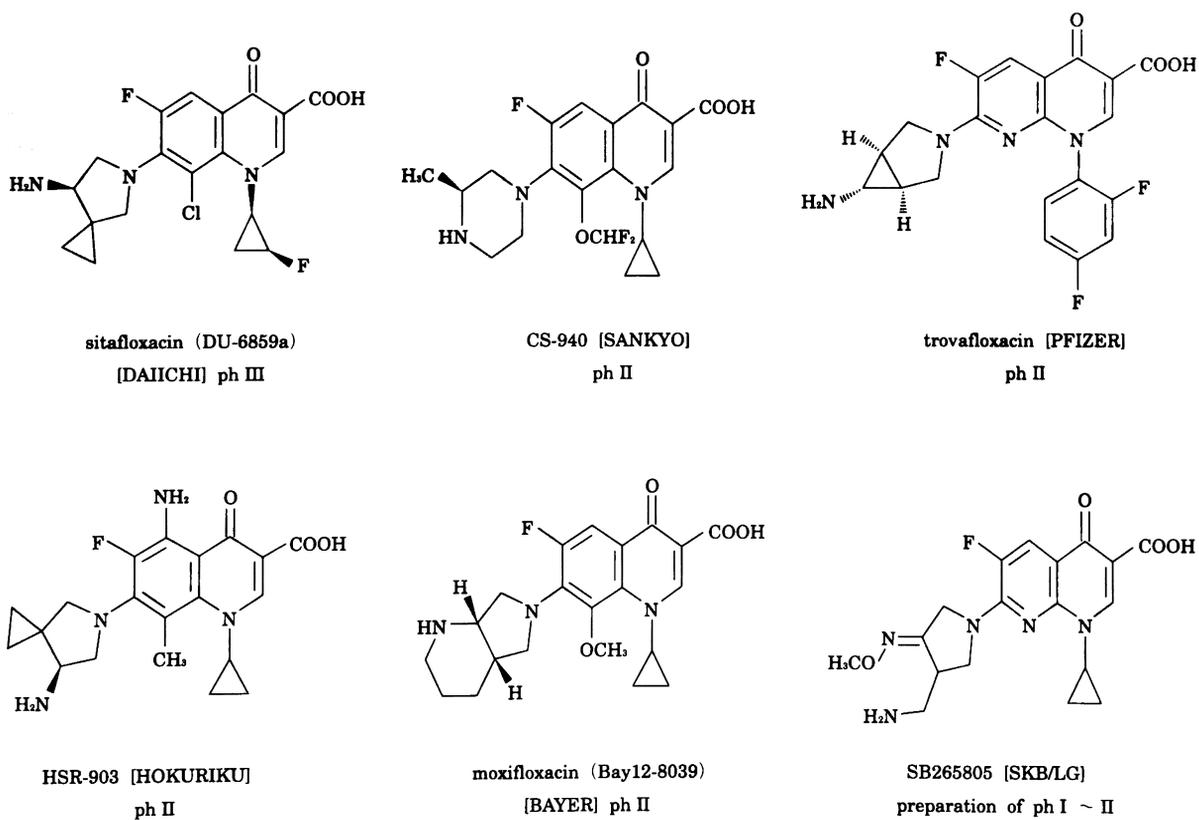


Fig. 9. Chart of the development of new quinolones (2).

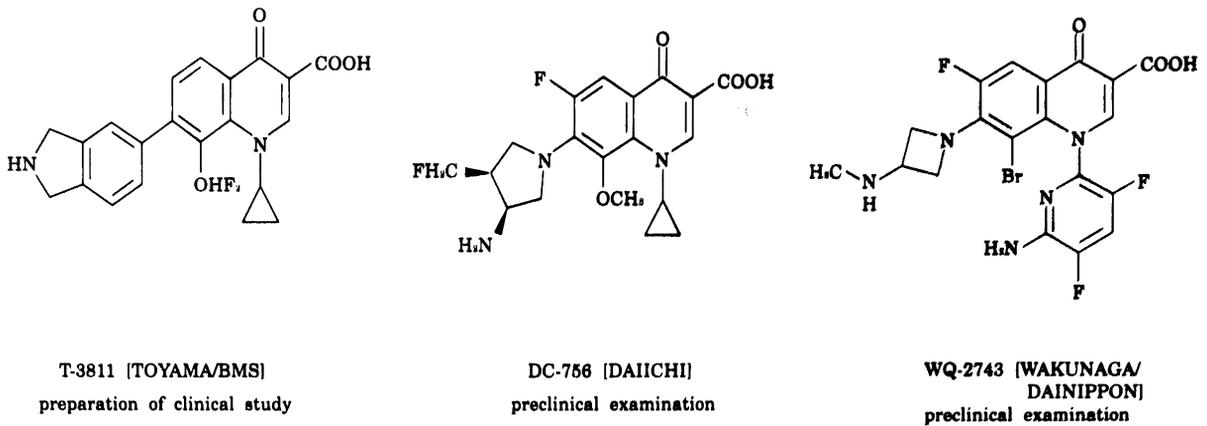


Fig. 10. Chart of the development of new quinolones (3).

試験を施行した。また、臨床治験にかかわりの深い呼吸器、泌尿器と術後感染予防については感受性測定、臨床評価委員会を設け、すでに化学療法学会雑誌にその成果を原著として掲載している<sup>1)</sup>。昨年度からは小児科、耳鼻科、上気道、皮膚科、口腔外科の委員会を新たに設けて同時の作業を開始している。ヘリコバクター・ピロリ一委員会も設け感受性測定について特に重点的に検討している。

#### VIII. 学会雑誌

1995年より発刊した英文誌 (J. of Inf. & Chem.) は既にMEDLINEに採用されているが、今年から日本感染症学会と共同出版とすることが、両学会の評議委員会、総会で承認を得られた。季刊で発刊してきたが、これを機会に隔月刊誌にし、近い将来は月刊誌にしていくことになっている。和文誌は48巻目に入っており、情報開示・交換の場としても活用されている。

#### IX. おわりに

日本化学療法学会が新抗菌薬の評価を含め今後も化学療法に関する研究、調査に力を注いでいくべきことはいうまでもないが、それには若いエネルギーが必要である。本学会会員の高齢化が若干危惧されているのは事実であり、新しい会員を導入し、新しい抗菌薬について、本当の意味の新しい臨床試験を行っていくべきと考えている。

学会誌、講演会、研究会、そして関連学術団体との共同研究も実施していきたいと考えている。

日本化学療法学会は、「病む人のための健康保持を願う人のため、化学療法の研究をより深く、より広く行うことをめざす」ことを基本理念として、21世紀へ向けさらなる発展を遂げなくてはならない。本文の要旨はニューキノロン薬開発20周年記念会で日本化学療法学会理事長の特別講演「キノロン薬開発の歴史と評価」(2000年7月15日(土):東京帝国ホテル)で報告したものである。この機会をおあたえいただいた上田 泰名誉教授

に深甚の謝意を表する。

#### 文 献

- 1) 熊澤淨一: 日本化学療法学会の展望。日本化学療法学会雑誌 47: 435, 1999
- 2) Lesher G Y, Froelich E J, Gruett M D, et al.: 1,8-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. J Med Pharm Chem. 5: 1063, 1962
- 3) Shimizu M, Takase Y, Nakamura S, et al.: Pipemidic acid, a new antibacterial agent active against *Pseudomonas aeruginosa*: *In vitro* properties. Antimicrob Agents Chemother. 8: 132, 1975
- 4) 上田 泰 編著: 新キノロン剤の臨床。ライフサイエンス 12, 1988
- 5) Ito A, Hirai K, Inoue M, et al.: *In vitro* antibacterial activity of AM-715, a new nalidixic acid analog. Antimicrob Agents Chemother. 17: 103, 1980
- 6) 第28回日本化学療法学会総会(東京)新薬シンポジウム, 1980
- 7) 藤井良知, 目黒英典, 有益 修, 他: 小児科領域におけるNorfloxacinの総合評価。Jap. J. Antibiotics 43: 181, 1990
- 8) 第30回日本化学療法学会西日本支部総会(名古屋)新薬シンポジウム, 1982
- 9) 第31回日本化学療法学会総会(東京)新薬シンポジウムⅢ, 1983
- 10) 第32回日本化学療法学会西日本支部総会(岡山)新薬シンポジウムⅠ, 1984
- 11) 第35回日本化学療法学会総会(盛岡)新薬シンポジウム(3), 1987
- 12) 第34回日本化学療法学会東日本支部総会(東京)新薬シンポジウム, 1987
- 13) 第37回日本化学療法学会西日本支部総会(和歌山)新薬シンポジウム, 1989
- 14) 第38回日本化学療法学会西日本支部総会(岐阜)新薬シンポジウム(2), 1990
- 15) 第39回日本化学療法学会西日本支部総会(大分), 1991
- 16) 厚生省薬務局: 医薬品副作用情報 No.81, 1986
- 17) 厚生省薬務局: 医薬品副作用情報 No.127, 1994
- 18) 厚生省薬務局: 医薬品副作用情報 No.117, 1992

19) 厚生省薬務局: 医薬品副作用情報 No.128, 1994  
20) 厚生省医薬安全局: 医薬品等安全性情報 No.148,  
1998

21) 第43回日本化学療法学会総会(東京)新薬シンポジウム, 1995

## History and review of the development of quinolone antibiotics

Joichi Kumazawa

Kitakyushu Municipal Medical Center, 2-1-1 Bashaku Kitakyushu-shi Fukuoka 802-0077, Japan

Since its establishment in 1946, the Japanese Society of Chemotherapy (JSC) has contributed greatly to encouraging research and progress in chemotherapy through extensive exchange and dissemination of information in the field. One such activity in which the JSC has been and currently is involved is the development of synthetic antibacterial agents from nalidixic acid and pipemidic acid, leading to new quinolones. In 1962, nalidixic acid, the first agent of what to day are referred to as old quinolones, was discovered as an antibacterial active against gram-negative bacteria. Since then, a series of old quinolones have been developed, but they have certain drawbacks, such as narrow antibiotic spectra, low recovery in urine, and relatively easy biotransformation. Subsequent work led to the birth of a new era with the introduction of norfloxacin as the first new quinolone in Japan in 1984 and then in many other countries throughout the world. This particular agent features clear differences from old quinolones in structure and activity, including the introduction of a fluorine atom into the prototype nucleus, resulting in much more potent antibacterial activity against gram-negative bacteria and a broad antibacterial spectrum covering even gram-positive bacteria. These features have led to extended indications for norfloxacin, to upper respiratory tract infections and superficial suppurative diseases, in addition to those of the old quinolones, urinary tract infections, intestinal infections, and otorhinological infections. Based on clinical studies planned and organized by JSC, a number of new quinolones have subsequently been developed, including ofloxacin. However, no drugs other than norfloxacin have yet been approved for pediatric use. The adverse reaction of arthropathy (joint and cartilage damage) predicted from studies in young animals have never materialized in clinical use. However, unexpected reactions, such as CNS reactions and phototoxicity, have been reported in clinical studies or post-marketing surveillance of the new quinolones. In this context, a newer quinolone, gatifloxacin is expected to reduce phototoxicity on the basis of recent studies. The JSC should continue to provide improved chemotherapeutic treatments required by our patients in the coming millennium through better understanding and public education in regard to infectious diseases as well as developing promising antibacterial agents, and for this same purpose, the JSC should also continue its extensive activities, including journal publishing, conferences and workshops, and interdisciplinary studies with related societies.