

「キノロン系抗菌薬」創製への道

オフロキサシン、レボフロキサシン、シタフロキサシンの誕生

筆者らは物理化学的性質を重視したキノロン系抗菌薬（キノロン）の創薬研究により、1980年からの10年間で3つのキノロン創製に成功したが、そのターニングポイントは実は、78年における酸性型キノロンDJ-6783（DJ）開発の失敗であった。

第一三共 早川 勇夫

42年に開発されたが、尿路・腸管感染症にしか使えない最初のキノロン・ナリジクス酸以後、DJは16年目にして初めて見出された、呼吸器感染症などにも有効性を期待し得るプロフィールを持った弱酸性を示すキノロン（酸性型キノロン）であった。しかし、DJは強いグラム陰性・陽性菌活性と高い血中濃度を示したにもかかわらず、呼吸器感染症に有効性を示さず、開発は中止された。

たまたまDJの合成者だった筆者は、自分が作ったキノロンが世に出て、患者の治療に貢献するかもしれないという思いで胸をワクワクさせていた。DJを合成する前、創薬研究に興味がなかったのが不思議なぐらいで、創薬研究の魅力に取りつかれてしまったと言ってよい。

DJの突然の開発中止にはひどく落胆したが、“自分の手で薬を作りたい”という欲求が衰えることはなかった。合成の知識だけでは薬は作れないことを痛感し、入社後初めて、薬理、薬物動態、薬の安全性に関する専門書を読みあさった。その結果、酸性型キノロンの研究には漠然と限界を感じた。

一方、ほぼ同時期に杏林製薬（現：キョーリン）は、DJと同様に強い活性を示す両性型フルオロキノロン（後のニューキノロン）のノルフロキサシンを開発していた。ノルフロキサシンはDJを若干上回る活性を示したが、血中濃度がDJの約1/10と低いにもかかわらず、呼吸器感染症に有効であることを知った。この事実から、キノロンにおいては血中濃度の高さより、薬物の組織移行性が重要

であることを悟り、研究方針を酸性型から両性型へ変更。酸性型キノロンの構造活性相関の知見を、両性型キノロンに反映させる研究をアンダーグラウンドで始めた。すなわち、最も強い活性と広い抗菌スペクトルを示したDJ-6779のピリドベンゾキサジン骨格を母核とするニューキノロンの合成を計画した。

一方、研究所の上層部は、呼吸器感染症に有効な酸性型キノロンの探索に固執し、DJ周辺化合物のさらなる合成を指示したが、研究はすぐに行き詰まった。キノロンプロジェクト解散が囁かれ始めた頃、アンダーグラウンドで始めていたニューキノロンの母核合成を終え、その1カ月後に合成したオフロキサシンは、開発候補品に選ばれ、順調に前臨床～臨床試験を経て、85年に上市された。

日本化学療法学会のオフロキサシンのシンポジウムで、司会の先生から、すばらしい新薬であるというまよめの言葉を聞いたときは、思わず胸に熱いものが込み上げてきた。その後、周辺化合物の詳細な構造活性相関を検討すると同時に、オフロキサシンや他社のニューキノロンの構造と活性、物性、体内動態を安全性情報を含めて比較、解析した。オフロキサシンの優れたヒト体内動態は、好ましい脂溶性（ $P'=5$ ：クロロホルム／磷酸バッファーpH7.4の分配係数）と良好な水溶解性（2400 $\mu\text{g/mL}$ ）に起因することを明らかにすると共に、

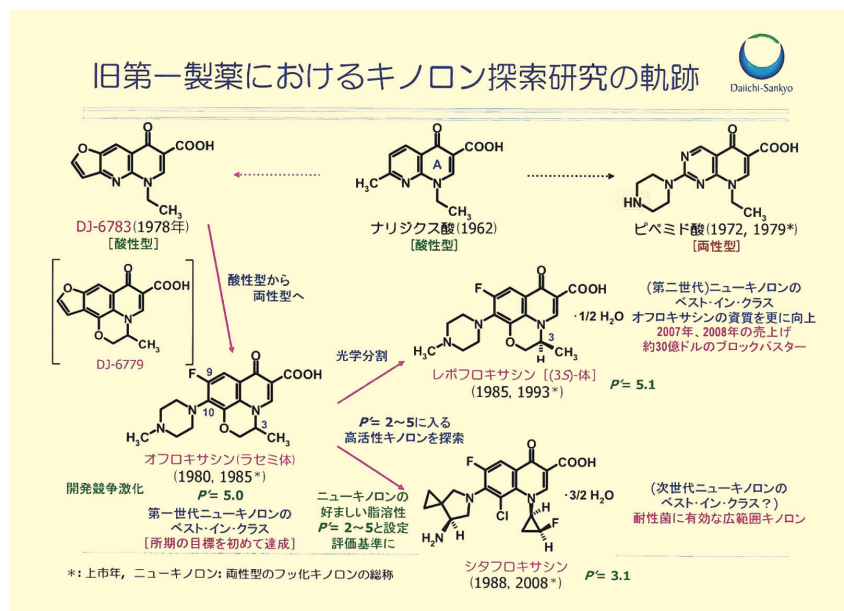
創薬研究の光と影

ー開発の喜びー ◇ 1

良好な経口吸収性と、中枢性の副作用を避けるキノロンの望ましい脂溶性を $P'=2\sim5$ として評価基準に加えた。85年、他社に先んじて、オフロキサシンの光学分割に成功して特許出願し（バイエル社関連出願より先願だった）、その活性、物性から3S体であるレボフロキサシンのオフロキサシンを上回る資質を早期に見抜いて、開発を主張した。レボフロキサシンは93年に上市され、強い活性と高い安全性を伴ったニューキノロンのベストインクラスに成長した。

さらに、 $P'=2\sim5$ を示し、強力な活性を持つ次世代ニューキノロンを求めて探索研究を継続し、対応する1位シクロプロピル・キノロンに比べ、分子全体の脂溶性を大きく低下させると共に、遺伝毒性を低減（小核試験の陰性化）するセレンデピタスな特性を示す1位の置換基、シス・2-フルオロシクロプロピル基を見出し、 $P'=3$ 、1を示すシタフロキサシンの開発に結びつけた。シタフロキサシンは呼吸器感染症と尿路感染症を適応症に持つ唯一の次世代ニューキノロンとなった。

「創薬研究の魅力を知り、深い専門性と広く浅いが、正確な創薬知識を身につけ、通常では見過ごしてしまう有用な事実気づき、創薬研究に反映させる感性と洞察力、執念を持てば、必ず目標は達成できる。創薬研究は全く面白い」



地域医療を支える身近な薬剤師がここにいます



在宅医療



調剤



セルフメディケーション

ドクターや看護師などと連携をとる「チーム医療」の現場に立ち、高いレベルのスキルや技術、コミュニケーションを磨けます。

ドクターと協力して、地域医療の一躍を担います。患者さま一人ひとりのお悩みを理解できる地域のカウンセラーを目指します。

セルフメディケーションが浸透する中、健康相談会を実施し、予防や健康について気軽に相談できる、お店づくりを実現します。

給与 学部卒:月給30万5千円(住宅手当、薬剤師手当6万円含む)
院卒:月給31万5千円(住宅手当、薬剤師手当6万円含む)
※時間外手当は含まず ※2009年度初任給実績
昇給・賞与 昇給年1回 賞与年2回(夏期・冬期)

勤務地 神奈川県、東京都、静岡県、埼玉県、千葉県、群馬県、茨城県
休日 週休2日制 その他:年次有給休暇、特別休暇
手当 交通費全額支給
教育・研修 新人勉強会、薬剤師勉強会、調剤研修、接遇研修等

神奈川県を中心とするドラッグストア・調剤薬局チェーン
株式会社 **クリエイト エス・ディー**

<http://www.create-sd.co.jp> recruit@create-sd.co.jp
☎ 0120-412-295 TEL 045-974-7081 (平日9:00-18:00)
〒225-0014 神奈川県横浜市青葉区荏田西1-9-15

携帯電話から
簡単エントリー!!
(リクナビ2011へ)

