

# 創薬科学賞受賞研究

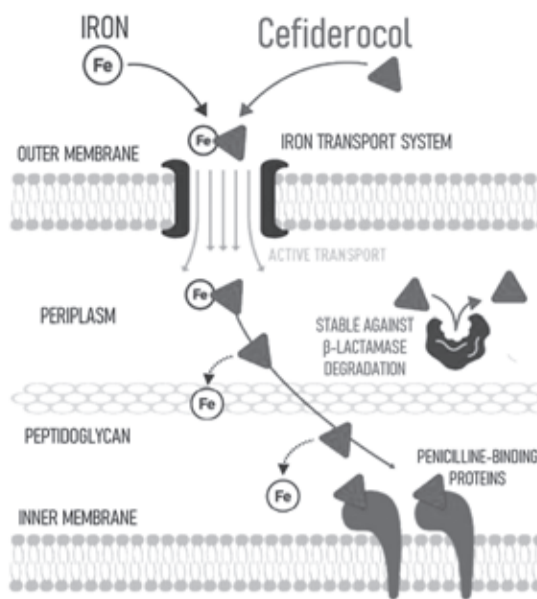
世界保健機関(WHO)や米国疾病予防管理センター(CDC)が警鐘を鳴らすように、2000年代に入り、強力な抗菌活性を持つカルバペネム系抗菌薬が有効性を示さない薬剤耐性グラム陰性菌感染症の報告数が年々増加し、その世界的な拡大が脅威となっている。

カルバペネム耐性の主要メカニズムは、細菌外膜の透過性の低下とカルバペネム系抗菌薬をも分解する酵素(カルバペネマーゼ)の産生であり、これらの耐性要因の克服

が新たな抗菌剤耐性菌薬に求められる。

細菌は、自身の生存や感染成立に欠かせない栄養素である鉄を獲得するために、カテコール基等の鉄キレート部位を構造中に有するシデロフォアと総称される化合物を産生し、外界に分泌する。シデロフォアは、外部環境中の3価鉄とキレート錯体を形成した後、能動的な輸送経路を介して鉄を菌体内に取り込むことができる。

シデロフォア抗菌薬のコンセプトは、鉄キレ



## 新規シデロフォアセファロスポリン 抗菌薬セフィデロコルの創製

青木俊明、山脇健二、佐藤剛章、山野佳則(塩野義製薬)  
西谷康宏(塩野義製薬2011年退職)

ト部位を導出した抗菌薬を、細菌の鉄輸送システムの鉄輸送システムを介して能動的に取り込ませ、菌体内の薬剤濃度の向上により効率的に標的菌を死滅させることである。

このコンセプトはギリシャ神話になぞらえ「トロイの木馬」戦略とも呼ばれ、1980年代に世界中の製薬企業によって行われたが、いずれも開発途中で失敗に終わっている。

私たちは、80年代に見出していたセファロスポリン骨格を持つシデロフォア抗菌薬A-12を起点とした構造活性相関研究を2000年代後半より開始し、カルバペネマーゼ産生カルバペネム耐性グラム陰性菌に対して良好な抗菌活性を有するセフィデロコルを見出

## JAK阻害薬 delgocitinibの創製

塩崎真、野路悟、小西典子、谷本敦男、仲裕一(日本たばこ産業)



アトピー性皮膚炎(AD)は、皮膚の状態悪化ならびに掻痒を原因とする睡眠障害がメンタルヘルズ不調を招き、QOLの低下につながる慢性皮膚疾患である。厚生労働省の発表によれば、国内患者数は51万人を超え、1990年の22万人から増加の一途を辿る。

医療費に労働生産性の



陰性菌感染症に対する治療としての適応を取得した。

セフィデロコルは、WHO必須医薬品モデル・リストに掲載され、さらに薬剤耐性菌感染症の影響を受けている低所得国の本剤へのアクセス改善プログラムを開始するなど、治療選択肢がない様々な多剤耐性グラム陰性菌感染症の新たな治療法として、公衆衛生上の課題解決を通じた社会貢献が期待されている。

皮膚バリア機能異常、掻痒のクロストークがADの症状悪化につながることを示唆され、これら3者全てに効果を示す薬剤の開発が待たれていた。

今回、受賞の対象となったdelgocitinib軟膏(コレクチム)は、ヤヌスキナーゼ(JAK)ファミリー(JAK1, JAK2, JAK3, TYK2)の阻害を通じ、免疫系を活性化させるTh2サイトカインをはじめ、皮膚フィラグリン量を低下させるIL-4、かゆみ物質であるIL-31産生をも抑えるため、免疫系異常、皮膚バリア機能異常、掻痒全てを改善することが期待されている。

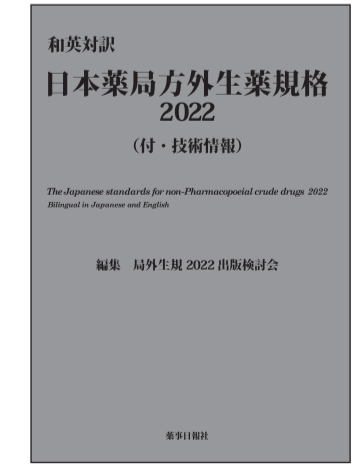
delgocitinibは、分子量わずか310と極めてコンパクトにも関わらず、JAKファミリーに対し10<sup>9</sup>オーダーから阻害活性を示す。

通常、分子量が小さい化合物は選択性獲得が困難な傾向にあるが、本化合物は非JAKファミリーである典型的なキナーゼ49種に対して1 $\mu$ Mでも作用しないという優れたJAK選択性を示す。

スタート当初より、低分子量、三次元性の高さに象徴される「ドラッグライクネス」を志向して研究を行い、2020年6月にdelgocitinib軟膏は外用JAK阻害薬として世界初、AD外用薬として国内20年ぶりの新薬として承認されたこととなった。

ADは、そのほとんどが乳幼児期に発症することが知られ、わが子が患部を掻きむしりながら泣き叫ぶ姿、容姿をからかわれて不登校になる場面を想像すると胸が締め付けられる。こうした不幸に苦しむ全ての人々に、本薬剤が福音をもたらすことを心より願っている。

## 和英対訳 日本薬局方外生薬規格 2022 (付・技術情報)



厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知「日本薬局方外生薬規格 2022」(2022年3月8日発出)の和文・英文の内容をわかりやすく和英対訳してまとめた一冊。

- 今版のPOINT
- ① 第十八改正日本薬局方(令和3年6月7日厚生労働省告示第220号)において、生薬関連品目の用語の統一が図られたことを受け、そのルールを適用して全品目の記載を整備。
  - ② 収載品目各条の規格化にあたって蓄積された情報を「技術情報」として併記。
  - ③ 付録「生薬外観写真」「確認試験写真」「生薬の性状写真」(生薬の性状に関する記載がある品目のみ)を掲載。

編集：局外生規 2022 出版検討会

収載品目  
計 97 品目  
(うち新規以下 14 品目)

アルニカ、オンジエキス、カントウカ、コウジンエキス、コツサイホ、サイコエキス、シャクヤクエキス、スイギョウカク、ソウジシ、チンピエキス、ニンジンエキス、ヤカン、ヨクイニンエキス、ロクジョウ末

B5判・412頁  
定価 8,250円  
(本体 7,500円 + 税)

書籍の詳細・ご注文はURLまたはQRコードからオンラインショップへ ⇒ <https://yakuji-shop.jp/>

