

新抗結核薬の開発状況， 大塚製薬の新薬 OPC-67683について



結核研究所 研究部
主任研究員
土井 教生

抗結核薬開発の分野では目下，米国FDA（食品医薬品局）のバックアップとBill and Melinda Gates Foundation（ビルゲイツ財団）の資金援助を背景に“Global Alliance for TB Drug Development (TB Alliance: GATB)”という国際組織が新抗結核薬開発のための民間企業への資金援助を含む支援活動を展開しており，世界各国33の研究機関・大学・企業がGATBの活動を支えている。日本からは「結核研究所」が唯一のStakeholder研究機関として参画し支援活動を続けている。世界では現在7種類の抗結核薬の候補化合物が臨床試験段階を経過中であり，TB Allianceは2010～2015年までに結核の標準治療期間を3（～4）ヵ月に短縮するための具体的な開発戦略プログラムを提起している。

日本の大塚製薬（株）が開発中の新薬（nitroimidazo-oxazole OPC-67683）は，米国Chiron 社が開発中のnitroimidazopyran PA-824（2005年12月現在，臨床試験・第 相の段階）と同一クラスの候補化合物で，2006年現在，臨床試験・第 相の段階にある。後発のNovartis Pharma 社も合成コストを削減し安全性と抗菌力に優れた次世代nitroimidazole誘導体の開発プロジェクトを開始しており（2004年），現在OPC-67683は大変な激戦区の渦中に置かれている。

OPC-67683の抗-抗酸菌活性のprofile（抗菌活性スペクトル，作用機序・標的部位，物理化学的性質）は同属化合物PA-824に類似しており，OPC-67683とPA-824は相互に交差耐性を示す。すなわちOPC-67683はPA-824と同様，結核菌の細胞壁脂質ミコール酸の生合成を阻害する作用機序を有し，対数増殖期にある結核菌に対しても分裂増殖停止期の結核菌に対しても，ともに殺菌的な活性を示す。また，OPC-67683，PA-824ともに結核菌に対してのみ特異的な殺菌活性を示すが，他の抗酸菌種や一般の細菌に対してはほとんど活性を示さない。私たちの研究結果では，抗菌力活性，安全性ともにOPC-67683のほうがPA-824を上回っている。体内動態と治療効果の相関profileでは，OPC-67683はCmax依存的な性質を示す。さらに，OPC-67683，PA-824ともに宿主・肝臓内の薬物代謝関連酵素系cytochrome P450のアイソザイムCYP 3A4に対して影響を及ぼさないため，HIV/結核の合併症治療において抗HIV薬（プロテアーゼ阻害剤等）と同時投与が可能と考えられ，次世代の結核化学療法で主薬の任を果たす新薬のひとつとして期待されている。

OPC-67683は昨年2005年12月16～19日に米国Washington DCで開催された45th ICAAC（Interscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy；ASM，抗菌薬および化学療法に関する国際学会）で全面的に世界に公表され，今学会においてOPC-67683は世界中の研究者からもっとも注目を浴びるトピックスの一つとなった^{1)～7)}。

新しい抗結核薬・候補化合物の研究開発過程は最近6～7年余の間に長足の進展を遂げた。結果，世界的な克服課題として憂慮されてきた多剤耐性結核（MDR-TB）の問題は5～7年以内に確実に治療可能な疾患として射程距離圏内に捉えることができるに至った。現在，私たちが照準を絞っているのはHIV/TBであり，いかにしてMDR-TBを含む既存の肺結核とHIV/TBを「新しい短期強化化学療法」で効率的に治療するか，である。

- 1) Matsumoto M, Hashizume H, Tomoshige T, *et al.* *In vitro* and *in vivo* efficacy of novel antituberculosis candidate OPC-67683. 45th ICAAC；2005 Dec 16-19, Washington DC, USA. 2005. Abstracts F-1462.
- 2) Kawasaki K, Yamamoto K, Matsumoto M, *et al.* Mechanism of action of OPC-67683 against *Mycobacterium Tuberculosis*. 45th ICAAC；2005 Dec 16-19；Washington DC, USA. 2005. Abstracts F-1463.
- 3) Hashizume H, Ohguro K, Itoh T, *et al.* OPC-67683, a novel imidazo-oxazole antituberculosis compound, free from mutagenicity: structure-activity-mutagenicity relationships. 45th ICAAC；2005 Dec 16-19；Washington DC, USA. 2005. Abstracts F-1464.
- 4) Tomishige T, Matsumoto M. Intracellular activity of OPC-67683 against *M. tuberculosis* H37Rv in THP-1 human macrophages and A549 type II alveolar cells. 45th ICAAC；2005 Dec 16-19；Washington DC, USA. 2005. Abstracts F-1465.
- 5) Miyamoto G, Shimokawa Y, Itose M, *et al.* Uptake PK profile of OPC-67683, a new potent anti-tuberculous drug. 45th ICAAC；2005 Dec 16-19；Washington DC, USA. 2005. Abstracts F-1466.
- 6) Okada M, Tanaka T, Kita K, *et al.* *In vivo* efficacy of novel antituberculous candidate OPC-67683 against multi-drug resistant *M. tuberculosis* (MDR-TB) using SCID mice and SCID-PBL/hu mice. 45th ICAAC；2005 Dec 16-19；Washington DC, USA. 2005. Abstracts F-1467.
- 7) Tsubouchi H, Sasaki H, Haraguchi M, *et al.* Synthesis and antituberculous activity of a novel series of optically active 6-Nitro-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]oxazoles. 45th ICAAC；2005 Dec 16-19；Washington DC, USA. 2005. Abstracts F-1473.