

優先的プロジェクト(2)： 「新抗結核薬・化学療法プロジェクト」

—新抗結核薬開発と抗酸菌化学療法をめぐる世界の動向—

抗酸菌レファレンス部 主任研究員
土井 教生

日本と世界の結核、M(X)DR-TB

我国での推計新規MDR-TBは300~400人/年だが、世界では毎年約50万人の新規MDR-TB患者が発生し(約10%がXDR-TB)、13万人/年の患者がMDR-TBで死亡している。先進諸国のM(X)DR-TBとは対照的に、発展途上国におけるM(X)DR-TBは、長年、安価で治療効果の低い2次薬の不安定な供給体制の下で拡大した20世紀・結核対策失敗の時代の負の遺産である。

Stop TB PartnershipとTB Alliance

1. 2000年にStop TB PartnershipとTB Allianceが設立され、現在、新抗結核薬開発の世界の推進力として機能している。両者が2005年に掲げた目標は(1)2010年までに最初の新薬の臨床導入、(2)2015年には、すべて新薬からなる次世代の結核標準化学療法レジメンを確立し、治療期間を3~4ヶ月に短縮することであった。

2. Stop TB Partnership / WHOの調査では2008年10月現在、世界ではDrug Discovery 20, Preclinical 9, Clinical Testing 10, 合計39の新抗結核薬開発プロジェクトが進行中である。

臨床試験段階にある新抗結核薬プロジェクト

1. Clinical Phase-I : Diamine SQ-109, Linezolid, Pyrrole LL-3858. Clinical Phase-II : Diarylquinolone TMC207, Rifapentine, OPC-67683, Nitroimidazole-oxazine PA-824. Clinical Phase-III : Gatifloxacin-OFLTUB, Latent TB Infection, Moxifloxacinの10プロジェクトの内、Diamine SQ-109, Pyrrole LL-3858, TMC207, OPC-67683, PA-824

の5薬剤がM(X)DR-TBに有効である。

2. PA-824とOPC-67683は結核菌にのみ特異的、TMC207は抗酸菌特異的な抗菌活性を示し、PZAとの併用時に顕著な相乗効果を示す；3薬剤ともに分裂休止型の結核菌に対しても殺菌的な活性を示す。

3. 現在MDR-TB症例を対象にTMC207 (200~400mg/d : South Africa 6 sites, India/Russia/Latvia/Peru : TMC207 + PZA + KM-ETH-OFLX-CS) とOPC-67683 (200~400mg/d : 中国 2, エストニア 2, 日本 2, 韓国 3, ラトビア 1, レソト 1, ベルー 1, フィリピン 1, 米国 1, 計9カ国 14 sites) は世界同時開発のプログラムに沿ってPhase-IIbを展開中。2005年にPhase-Iを開始したPA-824 (200mg/d : Cape Town in South Africa et al.) も現在Phase-IIbを継続中。

4. 目下キノロン4プロジェクト、Nitroimidazole 3プロジェクトが競合しており、科学的判断よりも欧米製薬企業の特許権益を巡る拮抗緊張関係の許で開発過程が進展している；BMGF基金を背景とした米国主導型(TB Alliance)の特許世界戦略の思惑が色濃く投影されている。

日本で合成され前臨床試験段階にあるM(X)DR-TBに有効な候補化合物

1. Capuramycin/TL-1-Inhibitors (IC50 (TL1) 10 mcg/ml; MIC 8 mcg/ml ; Sequella Inco.)

2. 核酸系抗生物質CPZEN-45 (MIC 3.13 mcg/ml ; The Lilly TB Drug Discovery Initiative)

3. キノロン耐性菌に有効な新世代レスピラトリーキノロンDC-159a (MIC 0.06 mcg/ml ; 第一三共)

現在進行中の新抗結核薬の臨床試験 / 一覧

候補化合物	記号	臨床試験 (RHZE as Std.)	臨床試験段階
Moxifloxacin	M	RMZE / RHZM	III
Gatifloxacin	G	RHZG	III
TMC-207	J	※BR+J	II-b
OPC-67683	O	ROZE	II-b
PA-824	P	RPZE	II-b
SQ-109	S	RHZS	I~II-a
LL-3858	L	??	II-a

R: RMP, H: INH, Z: PZA, E: EMB

※ BR: Background Regimens

これらはいずれも結核研究所で基礎研究過程を経て上記開発段階に達した化合物である。

次世代 (3~4ヶ月) 結核標準併用治療レジメンへの動向

1. MFLX, OPC-67683, PA-824はINHの位置に新薬を置き換えた併用レジメンにより臨床導入を図っている, 近い将来INHは結核化学療法から姿を消すことになる。

2. 抗 HIV 薬と拮抗する主要薬剤 RFP だが, まだ当面, 必須の併用薬として用いられる。しかし, 新規 RNA Polymerase “Switch Region 阻害剤 Myxopyronin (Myx)” が見出され Post RFP として今後の開発に期待が持たれている; RFP もいずれ消えゆく宿命を負っている。

3. 多彩な新薬開発とその臨床導入時期を目前に控えてWGND (Working Group on New TB Drugs) / Stop TB Partnership / WHOは2008年10月の定例会議 (パリ) で, Core-Groupと5つのSub-Groups: (1) Biology/Targets, (2) Candidates, (3) Tools, (4) Clinical Knowledge, (5) Clinical Trials Capacityを設定し, 組織体制の刷新と機能強化を図っている。

抗酸菌化学療法の今後の展望

1. OPC-67683は2012年, TMC207は2013年の臨床導入を目標としており, 他の新薬の臨床導入の

目標年度を視野に入れると「M(X)DR-TB治療」は遅くとも5年~7年以内に確実に達成可能な標的として射程距離圏内に収められる。

2. WGNDとTB-Allianceでは「M(X)DR-TB治療」は既に予定された未来の既定事項であり前提である。「少なくとも2剤以上の新薬を含む次世代治療レジメン開発とそれに向けたアプローチ (PK/PD & Drug-Drug Interaction Study; Trial Sites Networks and GCP) 」, 「複数の新薬を組合せた臨床試験Phase-IV構想」, 未知の領域だが, これが両組織における目下の重要論題である。

3. 新世代化学療法の導入・普及とM(X)DR-TB治療, 将来の結核対策の成否は「高度蔓延諸国に対する抗結核薬剤の安定供給体制の構築と整備」にかかっている。