

【 新しい抗結核薬開発の現状 】

土井 教生

結核予防会 結核研究所 研究部
東京都清瀬市松山 3 - 1 - 24
ndoi@jata.or.jp

結核の化学療法における新しい抗菌薬の開発と導入は、結核化学療法の治療期間の短縮や多剤耐性結核の治療、薬剤耐性菌の発生防止、治療完了率の向上、総医療費の削減をはじめ結核対策において多くの効果が期待できる。しかし、遺憾なことに過去 30 年間、新規の化学構造と新たな作用機序を有する強力な新薬は 1 剤も開発されることなく現在に至っている。

慢性の呼吸器感染症である結核に対する新しい抗結核薬は、細胞内移行性と肺内移行性にすぐれ、対数増殖期と分裂休止期いずれの感染菌に対しても殺菌的な活性を示す新規系統の化合物が望ましく、できれば抗酸菌に対してのみ特異的な抗菌活性を示す「狭域の抗菌スペクトル」を持った候補化合物が理想である。

新しい抗結核薬として世界的に注目を浴びている最も有望な新薬は、現在臨床治験 phase の開発段階にある nitroimidazopyran (代表化合物 PA-824) である。PA-824 は脂質の合成阻害とタンパク質の合成阻害という 2 種類の作用機序を有する新しい系統化合物で、分裂増殖期・発育休止期の結核菌に対しても減菌的な活性を示し、多剤耐性結核菌に対しても有効性を示す。

新しいリファマイシン誘導体のなかでは、目下臨床治験 phase を継続中の rifalazil (KRM-1648) が、強力な抗菌活性と long-lasting な活性を示す候補化合物として有望視されている。

ニューキノロン系抗菌薬の 8-methoxy-fluoroquinolone 系抗菌薬も新たな抗結核薬として注目を集めており、なかでも gatifloxacin (GFLX) と moxifloxacin (MXFX) が有望視されている。

新世代マクロライド系抗菌薬の各種 ketolide 化合物 (ABT-773、HMR-3647 など) はすぐれた抗 MAC 活性を示すが、マクロライド耐性の MAC 菌株には無効である。

Caprazamycin-B (CPZ-B) は近年わが国で開発された候補化合物で、抗酸菌の細胞壁合成を阻害する作用機序を持つ。CPZ-B は抗酸菌に対してのみ特異的な抗菌活性を示す新規の系統化合物であり、抗酸菌治療薬としての CPZ-B の今後の研究開発に期待が持たれる。

WHO の指揮下で “ The Global Alliance for TB Drug Development (GATB) ” という組織が発足し、新抗結核薬開発のための民間への資金援助活動が開始されている。GATB は最近 “ Aerosolized new drug in DDS ” という新しいプロジェクトを発足させており、これが今後の抗酸菌治療薬の開発と結核の化学療法に新たな展開をもたらす可能性がある。

Current status in the development of the new anti-tuberculosis drugs

Norio Doi

Department of Research, Research Institute of Tuberculosis,
Japan Anti-Tuberculosis Association
3-1-24 Matsuyama, Kiyose, Tokyo, Japan
ndoi@jata.or.jp

Tuberculosis (TB) is still the greatest single infectious cause of mortality worldwide. However, powerful new anti-TB drugs with new mechanisms of action have not been developed in the last over thirty years.

It is expected that development of the new effective anti-TB drug will bring us various outcomes such as shortening the total duration treatment, improvement of the treatment completion ratio, prevention and treatment of the multiple drug resistant tuberculosis (MDR-TB) and reducing the total medical expenditure.

A new anti-TB drug needs to show the well pharmacokinetic distribution and permeation into lung tissue and cells. Furthermore, it is also desired that the novel candidate exhibits the potent bactericidal activity both against exponential and stable phase of *M. tuberculosis in vivo*. In addition, it is ideal that the novel agent possesses narrow anti-microbial spectrum specialized only against Mycobacterial species.

Nitroimidazopyran is the center of attention in the world today as a most potent novel drug candidate for TB. Its leading compound PA-824 is being developed at the stage of the first clinical trial phase I. PA-824 possesses two types of mechanism; inhibitions of the biosynthesis of protein and cell wall lipid of *M. tuberculosis*. PA-824 exhibits bactericidal activity against both replicating and static *M. tuberculosis*. It also shows potent bactericidal activity against MDR-*M. tuberculosis*.

Among the new rifamycin derivatives, rifalazil (KRM-1648) is the most promising drug candidate. The development of rifalazil is in progress at the stage of the clinical trial phase II. Rifalazil demonstrates potent long-acting oral activity against *M. tuberculosis* both in animal models and in humans.

Gatifloxacin (GFLX) and moxifloxacin (MXFX) are the 8-methoxy-fluoro-quinolone representatives. They show bactericidal activity against replicating *M. tuberculosis* both *in vitro* and in murine tuberculosis models.

ABT-773 and HMR-3647 are the ketolide compound representatives; they possess a potential bactericidal activity against *M. avium-intracellulare* complex (MAC) *in vitro*, but these ketolide compounds are ineffective against macrolide resistant MAC strains.

Caprazamycin-B (CPZ-B) is the promising novel antibiotic recently developed in Japan, which was isolated from *Streptomyces* species. In contrast to current anti-TB drugs, CPZ-B with a novel chemical structure possesses specific bactericidal activity only against Mycobacterial species especially *M. tuberculosis* including MDR strains and MAC isolates. CPZ-B inhibits the biosynthesis of the cell wall of Mycobacteria, and exhibits moderate therapeutic efficacy that is dose size dependent in pulmonary tuberculosis model induced in mice. Any cyto-toxicity is not observed in the preceding

animal experiments.

“The Global Alliance for TB Drug Development (GATB)”, recently formed organization under WHO initiative started funding pharmaceutical companies to develop the novel agents for TB. GATB has recently set up a new project called “Aerosolized new drug in DDS”. It has a potentially promising scope for developing new ant-TB drugs and the management of chemotherapy as well.

. 緒言

1993年のWHO結核非常事態宣言ならびに1999年7月の我が国・厚生労働省の結核緊急事態宣言を問い直すまでもなく、結核は単一の感染症としては今なお世界最大の伝染病である。世界では毎年、結核の新規の発生患者数800万人、200万人以上が結核で死亡しているのが現状である¹⁾。日本の結核登録患者数は今なお43,000名を超えており、年間約3,000名の人達が結核で死亡している。結核は1980年代半ば以降、とくに大都市部における公衆衛生上の諸問題（失業者、ホームレス、スラム化）の深刻化を背景に、世界中の都市部で漸増化傾向に転じている。日本では現在のところHIV感染者の結核症例はわずかな例数にとどまっているが、世界的にはHIV感染症と抗酸菌症との合併症例は560万人にのぼり、AIDS患者の死亡例の1/3が結核によることが知られている。

近年、世界的に増加傾向を示し続けて話題となっている多剤耐性結核（以下MDR-TBと略す）は、そのほとんどが化学療法の失敗例に起因するものであるが、同時にMDR-TBは世界各国の結核対策で近年著しい成果を挙げているDOTS戦略（Directly Observed Treatment, Short Course：WHOが推進している直接監視下での抗結核薬の治療投与を核とする強力な診断治療戦略）が展開される以前の“結核対策失敗の時代の負の遺産”でもある。抗結核薬の長期安定供給を阻む経済的諸問題を抱えたアジア・アフリカ諸国は別として、わが国におけるMDR-TBの主な発生要因は、抗結核薬の単剤投与による治療など医師の不適切な結核医療、患者の不規則な抗結核薬の服用、長期治療による患者の脱落、さらには各都道府県間の結核医療水準の地域格差などに特定できる。わが国を含め世界各国のMDR-TBの症例数は確実に増化傾向を記録し続けており、MDR-TBに対する発生防止と治療法の確立は21世紀の結核対策で最大の課題になるものと予測されている。

他方、非結核性抗酸菌 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex(以下MACと略す)による感染症はMDR-TBと同様の難治性抗酸菌症であり、現在わが国の抗酸菌症の約2割はこのMAC感染症で占められている。MAC臨床分離株は血清型の違いによって28種類に分類され、特に予後不良な臨床経過を辿る症例から分離されるMAC菌株は血清型の4、8型 (*M. avium*) および16型 (*M. intracellulare*) に偏りを示すことが判明している。MAC感染症は排菌患者からの飛沫核感染（空気感染）から発病にいたる結核とは異なり、宿主の日和見感染により発病する慢性疾患だが、MAC臨床分離株は薬剤感受性(MIC値)・毒力ともに非常に広範囲で幅のある性状を示し、しかも既存の抗結核薬に対して自然耐性を有するためにnew macrolide (clarithromycin：CAM、他)以外に有効な治療薬を欠いている；これに対する治療薬開発も焦眉の課題である。

結核に対する治療薬の開発は1944年の米国でのstreptomycin (SM)に始まり、1952年のisoniazid (INH)をはじめとする諸種の抗結核薬の開発を経て、1965年に開発されたrifampicin (RFP)を最後に、遺憾なことに過去30年間、新規の化学構造と新たな作用機序を有する強力な新薬は1剤も開発されることなく現在に至っている (Table 1)²⁾。

Table 1. Characteristics of the current anti-tuberculosis drugs

	Year of introduction	Anti-tuberculosis activity	Molecular target	Gene(s) involved in drug resistance	Mutation rate	Toxicity
FIRST-LINE DRUGS						
Isoniazid (INH)	1952	++++	Mycolic acid synthesis	<i>inhA</i> <i>katG</i>	10^{-8}	Low
Rifampicin (RFP)	1965	++++	RNA polymerase (β -subunit)	<i>rpoB</i>	10^{-10}	Low
Pyrazinamide (PZA)	1970	+++	?	<i>pncA</i>	10^{-3}	Low
Streptomycin (SM)	1944	+++	Ribosomal proteins	<i>rpoL</i> , <i>rrs</i> , <i>strA</i> , <i>s12</i>	10^{-8}	Medium
Ethambutol (EB)	1968	++	Cell wall polysaccharides	<i>emb A</i> , B & C	10^{-7}	Low
SECOND-LINE DRUGS						
Ethionamide (ETH)	1966	+++		?	10^{-3}	High
Kanamycin (KM) /Amikacin (AMK)	1957	+++	Ribosomal proteins	?	10^{-6}	Medium
Cycloserine (CS)	1955	++	Cell wall synthesis	?	10^{-10}	High
Capreomycin (CPM)	1967	++		?	10^{-3}	Medium
Thioacetazone (Tbi)	1950	+		?	10^{-3}	Medium
P-aminosalicylic acid (PAS)	1946	+	Folate biosynthesis	?	10^{-8}	Medium
Ofloxacin (OFLX)	1987	++	DNA gyrase	<i>gyrA</i>	?	Low

本稿では近年開発された新しい抗結核薬と現在開発途上にある新薬開発の現状、多剤耐性結核とならぶ難治性の非結核性抗酸菌症（MAC 感染症）のための治療薬開発の現状について取り上げる。

・ 抗結核薬の分類

抗結核薬は抗菌活性の強弱と交差耐性の観点から 3 種類のグループに分類される： 殺菌作用を有する抗菌薬： RFP、INH、aminoglycosides (SM、kanamycin : KM、amikacin : AMK、capreomycin : CPM)、 ethioamides (ETH)、 pyrazinamide (PZA)、 弱い殺菌作用を有する抗菌薬： fluoroquinolones (ofloxacin : OFLX、levofloxacin : LVFX 等)、 静菌作用を有する抗菌薬： ethambutol (EB)、 cycloserine (CS)、 para-amino-salicylic acid (PAS) である。

他方、既存の抗結核薬を「抗菌活性のグレード」をもとに分類する考え方もある： 対数増殖期および分裂停止状態の静止期の菌に対して、ともに滅菌的な活性を示す抗菌薬（現在は RFP のみ）、 対数増殖期の菌に対してのみ殺菌的な活性を示す抗菌薬（INH、PZA および 各種 aminoglycosides や fluoroquinolones など）、ほとんどの抗結核薬がこのグループに属する、 静菌的な活性を示す抗菌薬（EB、CS、PAS）である。

新薬開発の観点からすると、菌の生理活性状態にかかわらず殺菌的な活性を示す「抗菌活性のグレード」による分類で に属する抗結核薬がもっとも望ましいことになる。

・ 求められる新しい抗結核薬

結核は慢性の呼吸器感染症であることから、新規の抗結核薬に求められるのは、 既存薬と交差耐性のない新規の系統化合物、 体内動態において細胞内移行性と肺内移行性に優れる抗菌薬、 対数増殖期・分裂休止期ともに結核菌に対して殺菌的な活性を示す抗菌薬、 菌体の DNA 合成またはタンパク質合成をコードする遺伝子部位を標的とする抗菌薬、または 結核菌に特異的な菌体脂質・ミコール酸の生合成を阻害する作用機序を有し、抗酸菌に対してのみ特異的な活性を示す「狭域の抗菌スペクトル」を持つ抗菌薬、 多剤併用の結核標準化学療法において他剤の吸収阻害や排泄促進等の生理活性を示さないこと、 作用機序の異なる複数剤の同時併用による長期間の結核化学療法（現行 6 ヶ月間の標準治療）において慢性毒性等の副作用を惹起する可能性の少ない抗結核薬が理想とされる。

・ 結核の化学療法における新薬導入の意味

新しい抗結核薬の開発は結核の化学療法において、 治療期間の短縮、 治療の簡略化、 治療完了率の向上（長期治療中における患者の脱落防止）、 薬剤耐性菌の発生防止、 多剤耐性結核の治療、 新しい化学予防内服法の開発（現行の INH 予防投与は INH 耐性結核菌の感染には無効である）さらには 総医療費の削減 という大きな効果をもたらすと考えられる。

．抗結核薬開発の難しさ

我が国では 1951 年に制定された結核予防法により、結核患者は国費で治療を受けることができるが、その一方で 特定の抗菌薬が抗結核薬として指定を受けると薬価が切り下げられるため、製薬会社にとって抗結核薬の開発が大幅な収益向上に結びつき難い。また 新抗結核薬は開発から認可まで最低 10～15 年を要し、とくに臨床治験は抗感染症薬としては長い年月を要するため、製薬会社にとって膨大な経費負担となる。結核の新薬の臨床治験では単剤による治験が人道上の理由で実施不可能なために「準単用の臨床治験」を組む以外に方法がなく、治験薬の評価が難しい。抗結核薬の長期間の治療投与で惹起され顕在化する諸種の副作用を回避する難しさ。これらの背景要因が重なり合い、結果として結核の新薬開発を低迷させている。

．新規の抗結核薬開発の現状

(1) Nitroimidazole 誘導体 (Fig. 1)

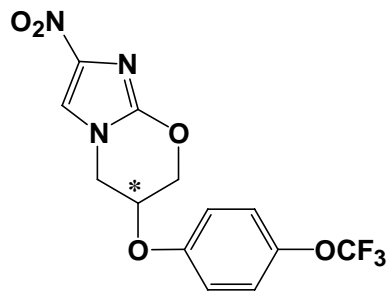
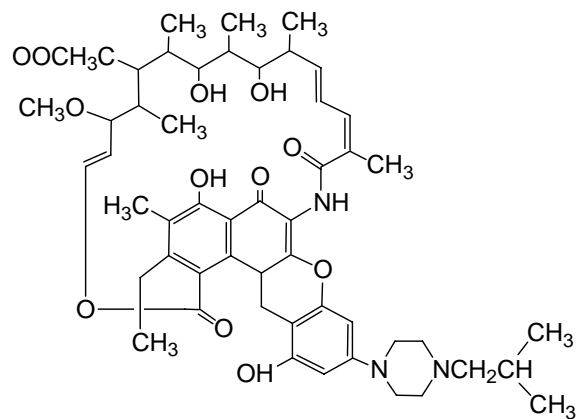


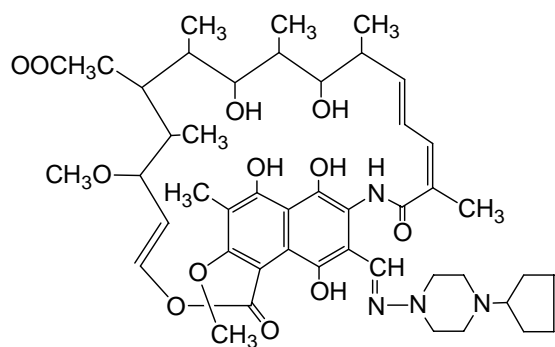
Fig. 1. The most promising candidate nitroimidazopyran (PA-824)

Asterisk denotes the C3 position and NAP chiral centre.

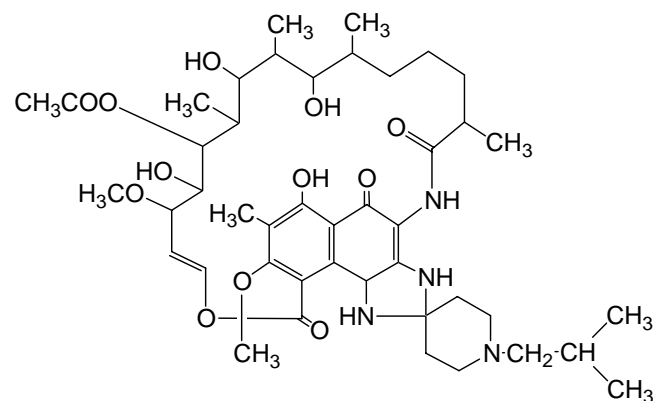
Nitroimidazole 誘導体 (PathoGenesis 社 ; 現在 Chiron 社) では、新しい作用機序を持った抗結核薬として有望な候補化合物が見いだされている³⁾。すなわち nitroimidazopyran 核を含んでいる一連の化合物は結核菌群に対して特異的な抗菌活性を発揮するが、その他の抗酸菌には効果を示さない。Nitroimidazopyran 誘導体 (代表化合物 PA-824) で特筆すべき点は 結核菌のタンパク質の生合成および細胞壁脂質ミコール酸の生合成 (hydroxymycolate から keto-mycolate への酸化過程) を同時に阻害する 2 つの作用機序をもつ特異な化合物である点である。さらに PA-824 は結核菌の対数増殖期 (活動期) にも発育停止期 (静止期) にも殺菌的な活性を示し、多剤耐性結核菌に対しても感受性結核菌に対するのと同様に強い抗菌力を発揮する、しかも既存薬との間に交叉耐性が認められていない。PA-824 はマウスおよびモルモットに対する実験的結核感染モデルに対する短期・長期の経口投与の治療実験において INH と同等の優れた治療効果を収めている。PA-824 は結核の化学療法の間を短縮する大きな可能性を秘めており、現在世界でもっとも注目を浴びている候補化合物である。目下 PA-824 は WHO の基金援助を得て、臨床治験 phase の開発段階にある。



Rifalazil (KRM-1648)



Rifapentine (DL-473)



Rifabutin (Ansamycin; LM-427)

Fig. 2. New rifamycin derivatives

(2) 新 rifamycin 誘導体 (Fig.2)

1965年 Ciba-Geigy社(スイス)と Lepeti社(イタリア)が rifamycin SV 化合物から半合成的に作成した RFP を抗結核薬として開発した。その後、下記のような各種 rifamycin 誘導体が開発されてきたが、いずれも既存薬 RFP と部分的な交差耐性を有している。また rifamycin 系の抗菌薬は肝臓の薬物代謝関連酵素系チトクローム P-450 を活性化させ、その結果、MAC 感染症例において同時投与される CAM など new macrolide 系抗菌薬や HIV protease inhibitor の血中濃度を著しく低下させる事実が知られている⁴⁾。Rifamycin 系の抗菌薬と他剤との併用においては薬物間相互作用について細心の注意が必要である。

(a) . Rifalazil (KRM-1648 ; PathoGenesis社, 現在 Activbiotics社) は 1980 年代後半から鐘淵化学工業(株)が合成と研究開発を開始した新薬で、rifamycin 誘導体を基に 200 以上の類縁体化合物が合成され、この中から結核菌と MAC に対して強い抗菌活性を示す誘導体 KRM-1648 化合物 (benzoxazinorifamycin : rifalazil) が最終的な開発対象となった。KRM-1648 の抗結核菌活性と抗 MAC 活性については 1990 年代に国内外の研究者達によって詳細な基礎研究と評価が実施された⁵⁾。その結果、KRM-1648 は血球に対する親和性が高く細胞内移行性に優れていること、消失半減期が 60 時間以上と長いこと、肺重点型の *in vivo* 治療効果パターンを示すこと、肺内治療効果においては既存薬 RFP や rifabutin (RBT) を遥かに凌駕する抗結核菌活性 (*in vivo* 評価で RFP の約 3 倍) を有することが明らかにされた⁶⁾。Rifalazil の RFP 耐性菌に対する感受性は、RFP 耐性の程度と *rpoB* 遺伝子上の点突然変異部位の違いにより差異が認められる。米国の PathoGenesis 社が実施した、健常者を対象とした rifalazil の phase の治験結果 (1999 年) では白血球減少という深刻な副作用が見られたが、その後、結核患者 65 名を対象として週 1 回 rifalazil を間欠投与した phase の治験結果では、フル-シンドロームを除き、前回のような重篤な副作用の発現は認められていない⁷⁾。Rifalazil は間欠治療用の抗結核薬という方向に開発の目標が絞られており、臨床治験の成績と今後の動向に注目している。

(b) . Rifapentine (RPT ; Aventis Pharma社) は Hoechst Marion Roussel社が 1970 年代後半から合成と開発を開始した long-lasting な活性を有する新薬で、かつては cyclopentyl rifampicin あるいは DL-473 の名称でも呼ばれた。RPT は 1998 年 6 月に抗結核薬として米国 FDA の承認を得ている⁸⁾。RPT が RFP と際立って異なる点は、結核菌に対する試験管内 *in vitro* 活性が RFP より若干強く、細胞内移行性が RFP の 10 倍以上に達すること、経口投与時の体内動態において消失半減期が長く間欠治療投与に適している点である。結核患者を対象に RPT の間欠投与群と RFP の連日投与群を対比させた大規模な臨床治験がすでに終了している : RPT 間欠投与群は治療終了後の再発率において RFP 連日投与群に比べてわずかに劣ったものの、臨床治験の成績は RPT が間欠治療投与の目的に適した抗結核薬であることを証明しており、RPT の DOTS への導入による結核対策への貢献が期待されている⁹⁾。ただし RPT の HIV 感染の結核患者に対する臨床応用についてはいまだ治験が実施されておらず詳細は不明である。

(c) . Rifabutin (RBT ; Pharmacia社) は Farmatalia Carlo Erba社(イタリア)が開発した新薬で別名 ansamycin あるいは LM-427 と呼ばれる¹⁰⁾。RBT は 1992 年 12 月に AIDS 患者の MAC 症に対する予防治療薬として米国 FDA の承認を得ており、これまで主として欧米のエイズ・MAC の患者を中心に臨床現場で用いられてきた¹¹⁾。RBT は結核に対しても有効な治療薬であるが肺結核症に対する治療効果においては RFP と有意差が認められず、むしろ全身播種型の抗酸菌感染症例に対してより有効に作用しうる可能性が高い。またこれま

での臨床治験の結果を総合するとRBTは結核症よりもMACの症例に対してより有用性の高い抗菌薬であると考えられている。現在のところ Pharmacia 社が日本で RBT を抗酸菌治療薬として開発する見通しはない。

(3) Caprazamycin-B (Fig.3)

Caprazamycin-B (CPZ-B ;(財)微生物化学研究所)は放線菌 (*Streptomyces sp.*) の1種から分離された天然物由来の新しい化学構造を持った抗結核薬の候補化合物である¹²⁾。CPZ-B は一般の病原細菌に対してはほとんど抗菌活性を示さず、抗酸菌とくに多剤耐性結核菌を含む結核菌と MAC 菌株に対してのみ特異的な抗菌活性を示し、抗酸菌症の治療薬としては理想的な「狭域の抗菌スペクトル」を持つ化合物である。CPZ-B は実験的マウス肺結核感染モデルにおいて用量依存的な治療効果を示し、病理組織学的な検索の結果においても細胞毒性等は認められていない。ただし、分裂休止状態の結核菌に対する CPZ-B の抗菌活性については不明である。現在までに判明している CPZ-B の主な作用機序は抗酸菌の細胞壁の合成阻害である。

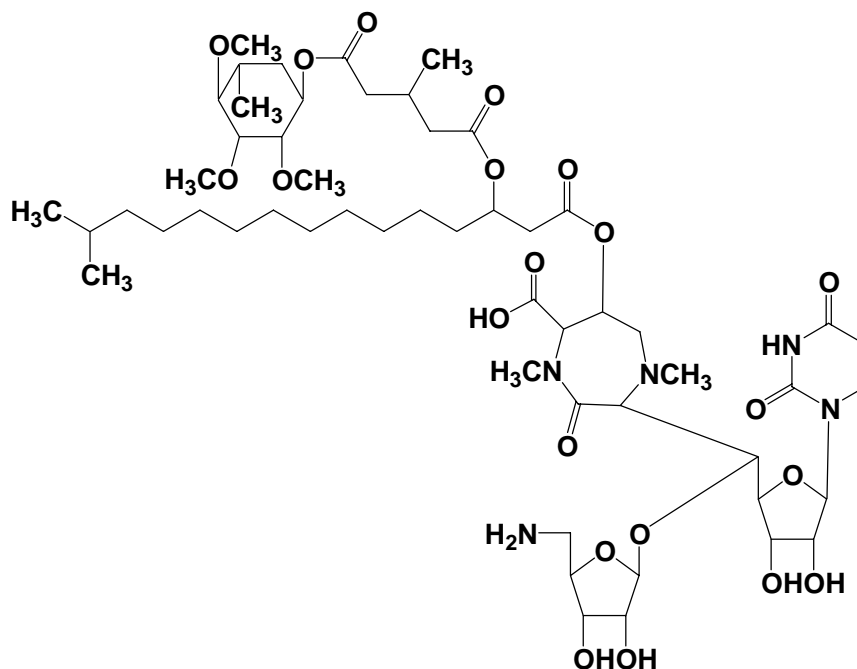


Fig. 3. Novel antibiotic caprazamycin-B (CPZ-B)

(4) 8-methoxy-fluoroquinolones (Fig.4)

抗酸菌治療薬としての new fluoroquinolone 系抗菌薬は比較的弱い殺菌活性を示す抗菌薬グループに位置づけられており、代表的な化合物は OFLX、LVFX、ciprofloxacin (CPFX)、sparfloxacin (SPFX) の 4 剤である。抗結核薬としてのニューキノロン系抗菌薬の長所は、

既存の抗結核薬と交差耐性を示さず、併用する他剤の活性阻害も認められていないこと、多剤耐性結核 (MDR-TB) に対する治療薬として有効であること、副作用が少な

いことである。短所としては、キノロン系抗菌薬相互で明らかな交差耐性が認められること、薬剤耐性の獲得が速やかである（約 2 ヶ月）点が挙げられる。ニューキノロン系抗菌薬は結核症以外に *M. kansasii*、*M. fortuitum*、*M. szulgai* などの非結核性抗酸菌症およびハンセン病（らい菌 *M. leprae* による感染症）の治療薬としても有用性が高い。

近年開発されている新しいキノロン系抗菌薬は、ほとんどの化合物が基本骨格の第 1 位に cyclopropyl 基、第 8 位に従来のハロゲンに替えて methoxy 基 (-O-CH₃) を導入した 8-methoxy-fluoroquinolone の基本骨格を持っている。これは 8 位に methoxy 基を導入することにより、同じ 8 位にハロゲンを導入した従来の構造と同等の抗菌活性を保持しつつ、抗菌薬による副作用を大幅に低減化した安全性の高い化合物構造を得ることができるという事実に基づいている。抗結核薬としての 8-methoxy-fluoroquinolone 系抗菌薬の代表的な候補化合物は gatifloxacin (GFLX; 杏林製薬) と moxifloxacin (MXFX; Bayer 社) である。GFLX は AM-1155 と呼ばれ、一般の呼吸器感染症の治療薬として今春に phase を終了したが、結核菌と MAC に対しても既存の LVFX を上回る抗菌活性を有する^{13, 14)}。他方、MXFX は Bayer 社が“ポスト CPFX”を目標に開発した新薬で、従来 Bay12-8039 と呼ばれた化合物である。MXFX は SPFX と同等の *in vitro* ならびに *in vivo* 抗結核菌活性を示すことから欧米で評価が高く¹⁵⁾、一般の抗感染症薬としてはすでに各国で承認を得ているが、抗酸菌治療薬としての臨床治験については未着手である。

8-methoxy-fluoroquinolone 系抗菌薬とは異なるが、LVFX に特異的な pyridobenzaxazine の基本骨格第 10 位の位置に、MXFX の 7 位と同じ bicyclononyl 基を導入した LVFX の類縁体化合物（第一製薬）は、LVFX と GFLX を上回る抗結核菌活性および抗 MAC 活性を示す候補化合物である¹⁶⁾；今後のさらなる研究開発の進展に期待したい。

(5) New macrolides と ketolides (Fig.5)

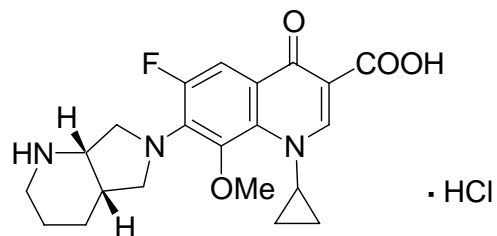
MAC 感染症に対する治療薬として欠かせない CAM (14 員環) と同じ new macrolide 系抗菌薬に属する azithromycin (AZM ; 15 員環) は消失半減期が 20 時間以上と長く long-lasting な抗菌活性を示す化合物であることが知られており¹⁷⁾、今後国内で抗 MAC 薬として臨床応用の可能性のある抗菌薬である。また一般の感染症の起炎菌種を対象に耐性誘導のより少ない新世代マクロライドとして開発された ketolides (ABT-773、HMR-3647 他) は new macrolides の 3 位の L-cladinose 基を外してケトン基 (=CO) に置換し、第 11 位と 12 位に carbamate 環、6 位に O - グループ側鎖を導入した基本構造を有する。これらの ketolides も new macrolides と同様に優れた抗 MAC 活性を示すことが知られている¹⁸⁾。ただし ketolides は CAM 耐性の MAC 菌株に対しては無効である。

(6) N-octansulfonylacetamide (Fig.6)

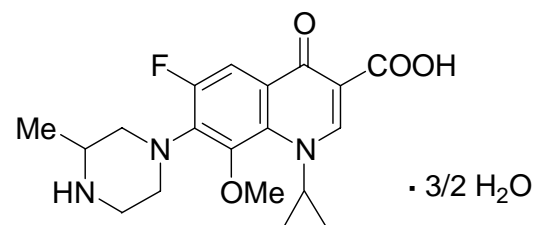
新規系統化合物 N-octanesulfonylacetamide (OSA) は、菌体の脂質とミコール酸の生合成過程を阻害する作用機序を有し、*in vitro* では遅育抗酸菌 (slowly growing mycobacteria) に対して抗菌活性を示すが、迅速発育の各種抗酸菌 (rapidly growing mycobacteria) に対しては無効である¹⁹⁾。OSA は多剤耐性結核菌に対しても感受性結核菌と同様に有効で、既存薬との間に交差耐性は認められていない。今後 OSA の *in vivo* 評価試験の展開に期待したい。

(7) Oxazolidinones

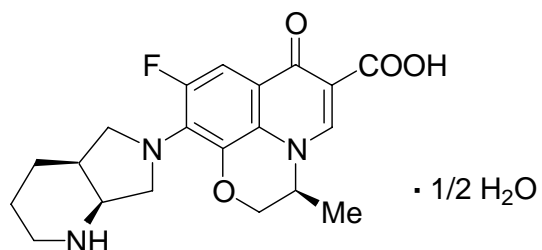
Oxazolidinone の誘導体 (Pharmacia 社) は広域スペクトルを有する化合物で、作用機序



Moxifloxacin (MXFX; Bay 12-8039)

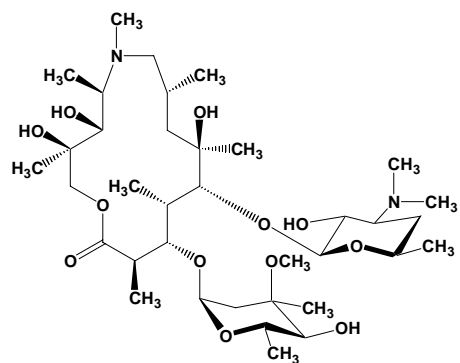


Gatifloxacin (GFLX; AM-1155)

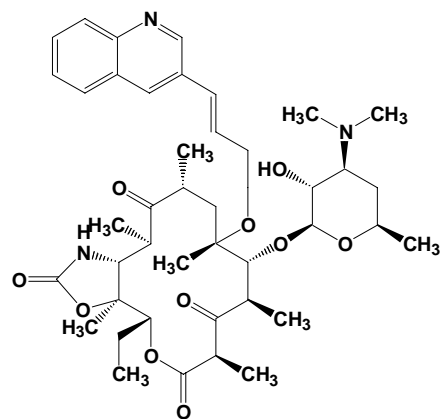


Pyridobenzoxazine derivative (VII)

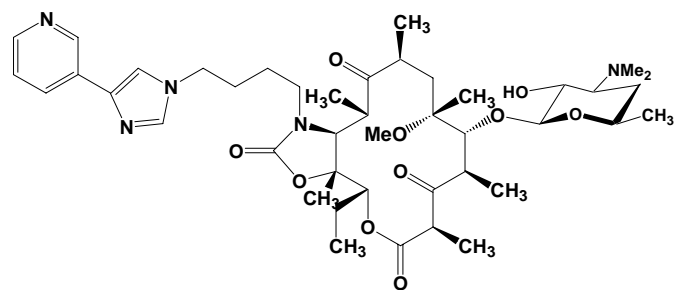
Fig. 4. 8-methoxy-fluoroquinolones and a novel levofloxacin analogue



Azithromycin (AZM)



ABT-773



Telithromycin (TEL; HMR-3647 or RU-66647)

Fig. 5. New macrolide and ketolide representatives for MAC

として菌体の 50S リボソームに結合してタンパク質の生合成を阻害することが知られている。Oxazolidinone 誘導体の代表化合物 linezolid (LZD)、pnu-100480 とともに *in vitro* と *in vivo* で結核菌と MAC に対して抗菌活性を示す²⁰⁾。LZD は一般の感染症治療薬として臨床治験の開発段階にある。

(8) Pyrazinamide

既存の抗結核薬 pyrazinamide (PZA) は、投与後に *in vivo* で pyrazinamide deamidase によって pyrazinoic acid に変化し pH5.5 ~ 6.0 の酸性条件下ではじめて抗菌活性を発揮する典型的な “ pro-drug ” である。この PZA から各種の類縁体化合物を作成し *in vitro* で抗結核菌活性と抗 MAC 活性を調べた報告がある²¹⁾；有望視される類縁体は示されているが *in vivo* 評価試験に関する報告例はない。

(9) Riminofenazine (Fig.6)

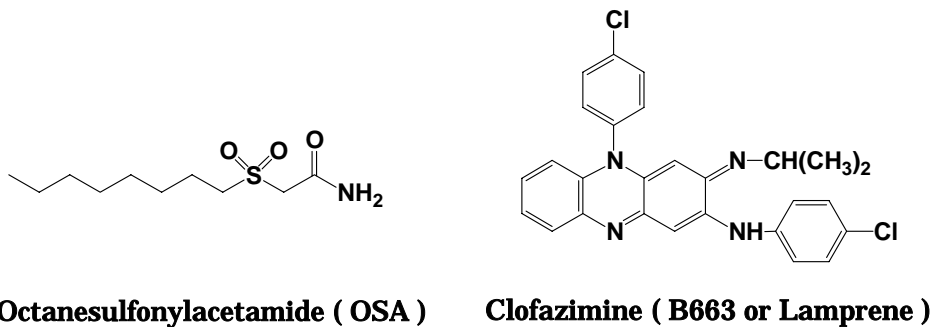


Fig. 6. A new candidate OSA and a riminofenazine derivative

1962 年以来、長らくハンセン病 (*M. leprae* 感染症) の治療薬として用いられてきた riminofenazine 誘導体で B663 あるいは Lamprene と呼ばれてきた clofazimine (CFZ；Aventis 社) も抗結核菌活性と抗 MAC 活性を有する化合物である。欧米では CFZ はすでに MAC 感染症のための標準的な治療処方に組み込まれている場合が多い。CFZ の作用機序の詳細は不明だが、菌体の DNA 鎖の転写過程を阻害することが知られている。近年この CFZ の誘導体化合物作成の試み²²⁾、および CFZ の DDS 化製剤を用いて *in vivo* 肺内治療効果を高める試みが報告されている^{23, 24)}。

(10) 抗結核薬の DDS 化製剤

新しい化学構造と作用機序を持った新薬が容易に開発されない現状を背景に、既存の抗結核薬を各種のリポソームに封入して最適化処理を施し、薬物輸送システム (DDS) を活用して標的臓器 (肺) に抗菌薬を効率的に到達させる研究が数多く報告されている^{23, 24, 25)}。いずれの実験でも、動物に治験薬を単独で経口投与した治療群に比べて、DDS 化した治験薬を静注投与した治療群のほうが肺内治療効果と細胞内移行性ともに上回る成績が得られている。しかし、リポソームに対して封入効率の良い抗菌薬は比較的脂溶性の高い化合物に限られて

おり、しかも DDS 化製剤の投与経路がこれまで静脈注射に限定されていたこと、さらに DDS 化製剤の長期投与に伴うリポソーム素材それ自体の安全性（蓄積毒性など）が新たな問題となるために、現在までのところ抗結核薬の DDS 化製剤で臨床治験の開発段階に達した化合物は存在しない。

．おわりに

抗結核薬の長期治療によって遺伝的変異を遂げ耐性を獲得していく結核菌は、同時に分裂増殖をはじめとする物質代謝を営む生理活性や抗結核薬に対する応答性も低下していく。こうした感染菌が乾酪病巣をはじめ宿主内に長期にわたって潜伏し残存する「休眠型の菌（persister）」となり、感染防御免疫能が低下した高齢者における結核の内因性再燃の主因となっている。初回治療に失敗した場合の結核化学療法の高難しさは感染菌の耐性獲得の問題だけでなく、これら「休眠型の菌」を根絶する難しさとも結びついている。すなわち、より強力な新薬を投与しても分裂休止状態の感染菌に対する画期的な治療効果は期待し難いのである。

いっぽう、生体にとっては異物に他ならない抗結核薬を長期間服用することにより、体内では肝臓で誘導される薬物の代謝関連酵素系の活性化による薬物の排泄促進が惹起される。つまり、宿主内で薬物の代謝速度が亢進すると投与される抗結核薬の有効血中濃度が長時間保持できなくなる。結核の化学療法では難治性の慢性疾患に陥る可能性や背景要因が、感染菌と宿主、両者の側に存在している。

我が国はこれまで抗結核薬の開発に関しては、少なからぬ世界的貢献の任を果たしてきた実績がある。KM（明治製菓）と *enviomycin*（EVM；東洋醸造）はいずれも 1957 年以降に我が国が開発した抗結核薬である。また抗結核薬の指定抗菌薬には含まれないが 1987 年以降に臨床の現場で広く使用されるに至った OFLX（第一製薬）、LVFX（第一製薬）、SPFX（大日本製薬）、これら new quinolone 剤も我が国が開発した事実上の抗酸菌治療薬にほかならない。

最近、新規抗結核薬の開発をめぐるのは、これまでになく行政上の動きが見られる。すなわち米国ではコロラド州立大学を中心に NAID（National Institute of Allergy and Infectious Disease）の下部組織である TAACF（Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Cooperating Facility）が新規の抗結核薬を見出すために世界中の製薬会社・研究機関から新しい候補化合物を募り、組織的なスクリーニングを精力的に継続している²⁶⁾。他方 WHO の指揮下で “The Global Alliance for TB Drug Development (GATB)” なる組織が発足し、民間の製薬会社や研究団体から書類による研究費の補助申請があれば、審査の上で年総額 60 億円の基金から新抗結核薬開発のための資金援助を提供する活動を開始した²⁷⁾。この GATB は、昨年からはひとつ画期的なプロジェクトを発足させている：今後の新抗結核薬の開発は単なる新規系統化合物の開発にとどまらず、最適化処理（DDS 化）を施した新薬を噴霧吸入による経路で直接肺内に投与しようとする方法論すなわち “Aerosolized New Drug in DDS” の開発プロジェクトである。抗結核薬を直接肺内に投与できれば肝臓での解毒・代謝作用を受けずに済むので、副作用を軽微に抑え、しかも（経口投与に比して）投薬用量が少なく済むという利点がある；今後の新たな抗結核薬開発の研究方向として、ひとつの主流になるものと予測される。

他方、結核菌の国際標準菌株 *M. tuberculosis* H37Rv の全ゲノムの塩基配列が決定された報告を契機に²⁸⁾、抗結核薬の新たな標的部位の検索とゲノム創薬の試みが始まっている。最近、結核菌のゲノムにはステロイド合成に関与する遺伝子が予想以上に数多く含まれていることが判明しており、これらはいずれも新薬開発の新たな標的部位となり得ること、また抗

真菌薬の候補化合物の中にも新たな抗結核薬の候補化合物が存在する可能性のあることが明らかとなってきている。未知の標的遺伝子の存在を求めるゲノム創薬の研究は各国ともいまだ緒に就いたばかりである、今後の大いなる展開に期待したい。

文 献

- 1) Dye C, Scheele S, Dolin P, et al.: Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *J Am Med Ass* 282: 677 ~ 686, 1999
- 2) The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance: *In* Anti-tuberculosis drug resistance in the world, p.18 ~ 21, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1997
- 3) Stover CK, Warrener P, VanDevanter D R, et al. : A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature* 405: 962 ~ 966, 2000
- 4) Richard J W, Brown BA, Griffith D E, et al.: Reduced serum levels of clarithromycin in patients treated with multidrug regimens including rifampicin or rifabutin for *Mycobacterium avium* - *M. intracellulare* infection. *J Infec Dis* 171: 747~750, 1995
- 5) Saito H, Tomioka H, Sato M, et al.: In vitro antimycobacterial activity of newly synthesized benzoxazino- rifamycins. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 542 ~ 547, 1991
- 6) 土井教生：実験的マウス結核症に対する benzoxazinorifamycin KRM-1648 の *in vivo* 治療効果 (1) 経気道感染モデルと尾静脈感染モデルを用いた短期治療効果の検討. *結核* 73: 53 ~ 64, 1998
- 7) Dietze R, Teixeira L, Rocha L M C, et al.: Safety and bactericidal activity of rifalazil in patients with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 1972 ~ 1976, 2001
- 8) Jarvis B, Lamb H M: Rifapentine. *Drugs* 56: 607 ~ 616, 1998
- 9) Tam C M, Chan S L, Lam C W, et al.: Rifapentine and isoniazid in the continuation phase of treating tuberculosis: initial report. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1726 ~ 1733, 1998
- 10) Brogden R N, Fitton A, et al.: Rifabutin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 47: 983 ~ 1009, 1994
- 11) Nightingale S D, Cameron D W, Gordin F M, et al.: Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. *New Eng J Med* 329: 828 ~ 833, 1993
- 12) Igarashi M, Nakagawa N, Hattori S, et al.: Caprazamycin A-F, novel anti-TB antibiotics, from *Streptomyces* sp. *In* Abstracts Book of 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, p232, American Society for Microbiology, Washington, D. C., September, 2002
- 13) Fung-Tomc J, Minassian B, Kolek B, et al.: In vitro antibacterial spectrum of a new broad-spectrum 8-methoxy fluoroquinolone, gatifloxacin. *J Antimicrob Chemother* 45: 437 ~ 446, 2000
- 14) Alvirez-Freites E J, Carter J L, Cynamon M H: In vitro and in vivo activities of gatifloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 46:

1022 ~ 1025, 2002

- 15) Miyazaki E, Miyazaki M, Chen J M, et al.: Moxifloxacin (Bay12-8039), a new 8-methoxyquinolone, is active in a mouse model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 85 ~ 89, 1999
- 16) Kawakami K, Namba K, Tanaka M, et al.: Antimycobacterial activities of novel levofloxacin analogues. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 2126 ~ 2129, 2000
- 17) Koletar S L, Berry A J, Cynamon M H, et al.: Azithromycin as treatment for disseminated *Mycobacterium avium* complex in AIDS patients. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 2867 ~ 2872, 1999
- 18) Nilius A M, Bui M H, Almer L, et al.: Comparative in vitro activity of ABT-773, a novel antibacterial ketolide. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 2163 ~ 2168, 2001
- 19) Parrish N M, Houston T, Jones P B, et al.: In vitro activity of a novel antimycobacterial compound, *N*-octanesulfonylacetamide, and its effects on lipid and mycolic acid synthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 1143 ~ 1150, 2001
- 20) Cynamon M H, Klemens S P, Sharpe, C A, et al.: Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 1189 ~ 1191, 1999
- 21) Yamamoto S, Toida I, Watanabe N, et al.: In vitro antimycobacterial activities of pyrazinamide analogs. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 2088 ~ 2091, 1995
- 22) Reddy V M, Nadadhur G, Daneluzzi D, et al.: Antituberculosis activities of clofazimine and its new analogs B4154 and B4157. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 633 ~ 636, 1996
- 23) Kansal R G, Gomez-Flores R, Sinha I, et al.: Therapeutic efficacy of liposomal clofazimine against *Mycobacterium avium* complex in mice depends on size of initial inoculum and duration of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 17 ~ 23, 1997
- 24) Adams L B, Sinha I, Frantzblau S G, et al.: Effective treatment of acute and chronic murine tuberculosis with liposome-encapsulated clofazimine. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 1638 ~ 1643, 1999
- 25) Gasper M M, Neves S, Portaels F, et al.: Therapeutic efficacy of liposomal rifabutin in a *Mycobacterium avium* model of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 2424 ~ 2430, 2000
- 26) Orme I M: Search for new drugs for treatment of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 1943 ~ 1946, 2001
- 27) O'Brien R J: Scientific Blueprint for Tuberculosis Drug Development (Global alliance for TB Drug Development). *Tuberculosis Supplement* 1, 81, Churchill Livingstone: 1 ~ 52, 2001
- 28) Cole S T, Brosch R, Parkhill J, et al.: Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 393: 537 ~ 544, 1998