

世界における新しい抗結核薬開発の現状

土井 教生

(財) 結核予防会 結核研究所 研究部 / 主任研究員

(2007. 1. 15 現在)

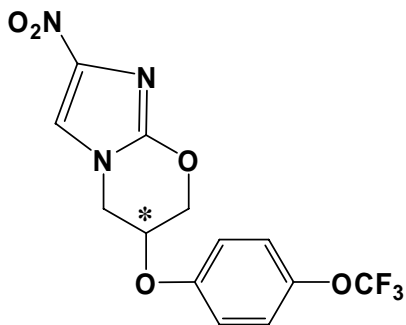
はじめに

新抗結核薬開発の分野では目下、米国 Bill and Melinda Gates Foundation と Rockefeller 財団その他の資金援助と CDC (Centers for Disease Control and Prevention) の支援を背景に“Global Alliance for TB Drug Development (GATB または TB-Alliance)”という国際組織が指導的役割を果たしている。現在、世界各国 33 の研究機関・大学・企業が TB-Alliance の活動を支えており、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行っている。世界中の抗結核薬開発プロジェクトの中では、現在 7 種類の候補化合物が臨床試験段階に達しており、TB-Alliance では 2010～2015 年までに結核の標準治療期間を現行 6 ヶ月から 3～4 ヶ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。「次世代の結核短期標準化学療法」の定式化」を目指して世界の組織は着実に歩み始めている。(表 1)

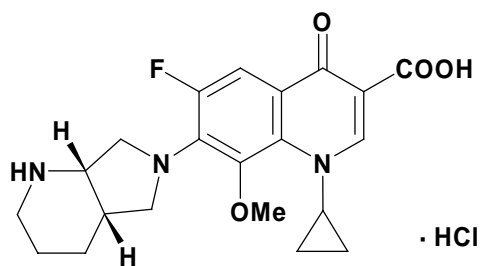
結核の世界的な感染動向は、新規発生患者数 800 万人/年、死亡者数で 200 万人/年；結核は単一の感染症として今なお世界最大の感染症に位置付けられている¹⁾。同時に、漸増加傾向を続ける多剤耐性結核症例 (Multi-Drug-Resistant Tuberculosis : MDR-TB) に対する対策、またアジア・アフリカ諸国において蔓延を続ける HIV 陽性患者は世界中で約 4000 万人にのぼり、その 1/3 が HIV/結核の合併症例であることが知られている (WHO)。しかし、これら 2 種類の感染症は相互に拮抗する化学療法を伴うため同時治療が困難であり、対策と治療の現状には数多くの問題が残されている。さらに、2006 年現在に至っては MDR-TB でかつ第 2 次抗結核薬剤 (6 種類) のうち 3 剤以上に耐性を獲得した XDR-TB の広がり耐性菌の新たな脅威として、目下、世界で注目を浴びている^{2,3)}。

1. 新抗結核薬開発が意味するもの

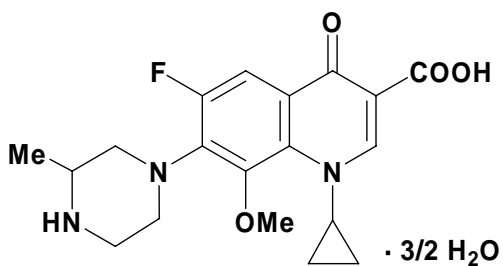
結核の化学療法における新しい抗菌薬の開発・導入は ① 結核化学療法の治療期間の短縮、② 多剤耐性結核の治療、③ エイズと結核の合併症治療、④ 薬剤耐性菌の発生防止、⑤ 治療完了率の向上、⑥ 社会全体の総医療費削減 をはじめ結核対策において多くの効果が期待されている⁴⁾。



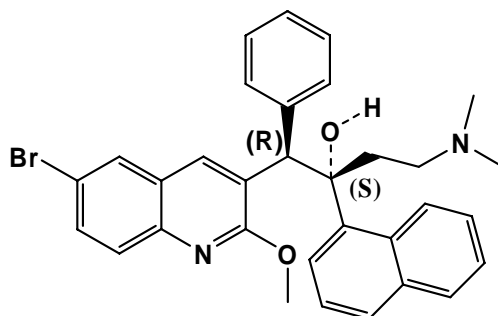
1-1. Nitroimidazopyran (PA-824)



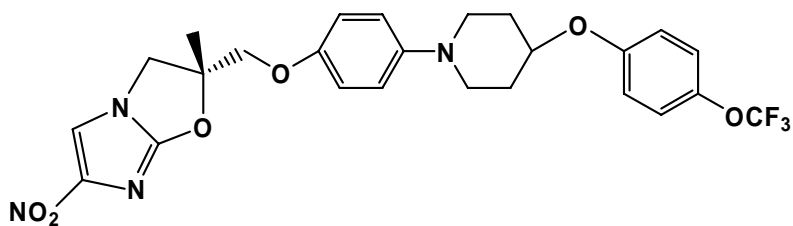
1-2-a). Moxifloxacin (MFLX)



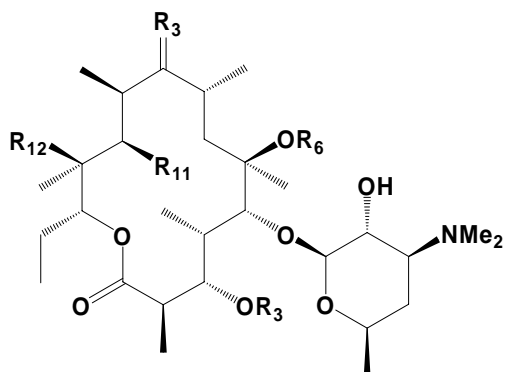
1-2-b). Gatifloxacin (GFLX)



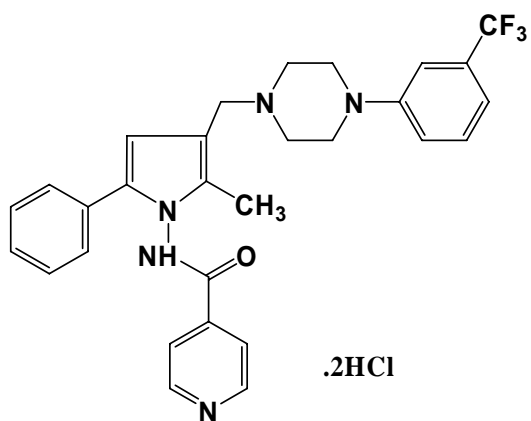
1-3. Diarylquinoline (R207910/TMC207)



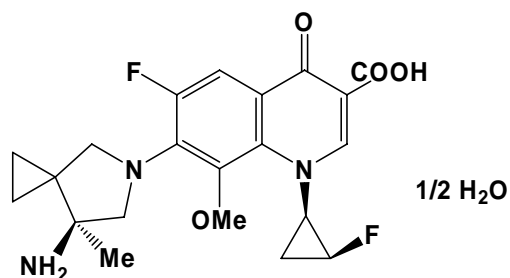
1-4. Nitroimidazo-Oxazole Derivative (OPC-67683)



1-5. Third Generation Macrolide



1-6. Pyrrole LL-3858



1-7. New Generation of Respiratory Quinolone, DC-159a

図1. 開発途上にある主な抗結核薬候補化合物とその化学構造

2. 開発途上の新抗結核薬の候補化合物

現在、世界中で開発途上にある代表的な新抗結核薬の候補化合物を以下に概説する。

a. Nitroimidazopyran PA-824 (Chiron : 図 1-1)

PA-824 は結核菌の細胞壁脂質ミコール酸の生合成阻害と菌体蛋白質の合成阻害という 2 種類の作用機序を有し、分裂増殖の旺盛な対数増殖期にある結核菌に対しても分裂増殖を停止している定常期の結核菌に対しても、ともに殺菌的な活性を示す。PA-824 は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。PA-824 は宿主・肝臓内の薬物代謝関連酵素系cytochrome P450 のisoenzyme に対して影響を及ぼさないため、HIV/結核の合併症例において抗HIV薬（プロテアーゼ阻害剤等）との併用治療が可能と考えられ、次世代の結核化学療法において中心的役割を果たす薬剤のひとつとして期待されている。Chiron社とTB-Allianceが中心となってPA-824 の開発を進めており、現在、臨床試験第 I 相の開発段階にある^{5)・6)}。

b. Moxifloxacin MFLX (Bayer : 図 1-2-a)、Gatifloxacin GFLX (Kyorin : 図 1-2-b)

MFLXはBayer社とTB-Allianceが開発を進めている 8-methoxyキノロン剤である。MFLX開発の基本方針としては既存の第 1 次抗結核薬のひとつisoniazid (INH) をMFLXに置き換えて併用治療に導入することにより、結核の治療期間を現行の 6 ヶ月から 3~4 ヶ月に大幅に短縮することに主眼が置かれている。現在MFLXは、米国、ヨーロッパ、アフリカ諸国、計 28 ヶ所で臨床試験の第 II ~ III 相を継続中である。2005 年秋にTB-AllianceはMFLXとPA-824 の 2 剤を相補的に同時に臨床試験に組み込む開発戦略を方針として打ち出した^{7)・8)}。またWHOの指揮下Stop TB Partnership; Working Group on New TB Drugsでも低コストで広範囲に供給可能と考えられているgatifloxacin (GFLX) が同様の趣旨にそって開発が進められており、MFLXと同じく臨床試験の第 II ~ III 相を継続中である⁹⁾。

c. Diarylquinoline TMC207 (Johnson & Johnson Pharm : 図 1-3)

TMC207 (R207910) は結核菌体のATP合成酵素の活性阻害を標的とする作用機序を有する候補化合物で、Johnson & Johnson社（化合物はベルギーのTibotec社の開発による）が臨床試験第 II 相を継続中である。TMC207 は投薬用量依存的ではなく活性濃度の保持時間（Time Above MIC: TAM）依存性を示す特異な性質を有する化合物で、結核菌のみならずMAC（*Mycobacterium avium-intracellulare* complex : MAC）を含む幅広い非結核性抗酸菌種に対しても強力な殺菌活性を示す。このため、将来の非結核性抗酸菌症の治療で中心的役割を果たす新薬として期待されている¹⁰⁾。但し、TMC207 の体内動態は宿主のP450 系isoenzymeによって影響を受けるため、同酵素系を強力に誘導するrifampicin (RFP) と併用することがで

きない。したがって、臨床応用の範囲はRFPとINHが適用不可能なMDR-TB、XDR-TB、およびハンセン氏病、非結核性抗酸菌症に限定される可能性が高い¹¹⁾。

d . Nitroimidazo-oxsazole OPC-67683 (Otsuka Pharm Co. : 図 1-4)

日本の大塚製薬が開発した新規のnitroimidazole誘導体化合物で、PA-824 と同一クラスの候補化合物である。OPC-67683 のprofileは、結核菌に対してのみ特異的な活性を示す抗菌スペクトル、作用機序・標的部位、物理化学的性質、ともに上述のPA-824 に類似している。その結果、OPC-67683 とPA-824 は相互に交差耐性を示す。ただし、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またはAUC依存的な性質を示す。OPC-67683 はPA-824 と同じく宿主のP450 系isoenzymeに対して影響を及ぼさないため、HIV/結核の治療において抗HIV薬との併用投与が可能と考えられる。OPC-67683 は昨年 2005 年 12 月米国Washington DCで開催された 45th ICAAC国際学会で初めて世界に公表され、世界中から注目を浴びるトピックスとなった¹²⁾。現在OPC-67683 は海外で臨床試験第Ⅱ相を継続中;国内では第Ⅰ相を終了しており、2007 年度から第Ⅱ相に入る予定である。

e . New Generation of Macrolide (University of Illinois : 図 1-5)

原材料の廉価なerythromycin (EM) を基本にその誘導体の合成展開を図ることで、結核菌に対して特異的な抗菌活性を示す、低コストで大量に合成可能な次世代のmacrolide系抗結核薬を開発するプロジェクトである。米国Chicagoのイリノイ州立大学が昨年 2004 年からTB-Allianceの支援を得てこのプロジェクトを開始している¹³⁾。

f . Pyrrole LL-3858 (Lupin Limited : 図 1-6)

LL3858 は、インドのLupin 社が開発を手がけている候補化合物で、目下、抗結核薬として臨床試験第Ⅰ相の開発段階にある。開発に関する詳細な情報に乏しいが、これも世界で注目を集めている新規の候補化合物の一つである。

g . New generation of respiratory quinolone, DC-159a (Daiichi Pharm Co. : 図 1-7)

DC-159aは既存の他のニューキノロン剤には認められない優れた特徴、すなわち「キノロン耐性・多剤耐性の結核菌に対して強力な殺菌活性を示す」特異な候補化合物で、安全性に優れ、抗結核菌活性 (MIC値) の比較では、DC-159aはMFLX、GFLX、INH、RFPを上回る抗菌力を示す。マウスの結核菌肺感染モデル系を用いたEBA (early bactericidal activity) 活性の比較実験の結果、DC-159aは既存の第Ⅰ次抗結核薬INH、RFPさらにはMFLXを明らかに上回る初期殺菌能と肺内治療効果を示した。DC-159aの強力な初期肺内抗菌力は、迅速な細胞内移行性と高濃度の肺移行性 (Lung/Serum: AUC ratio: >4) の性質によるものと考えられている。他方、*M. avium-intracellulare* complex (MAC) を含む各種の非結核性抗酸菌に

対する抗菌力は既存のキノロン剤とほぼ同等で著明な差異は認められない。目下、DC-159a (第一製薬) は前臨床試験段階にあるが、levofloxacin (LVFX) の後継化合物を目指して、2007年度からGram陽性菌感染症を対象に臨床試験第I相に入る予定となっている¹⁴⁾⁻¹⁵⁾。

表1. 世界で開発中の新抗結核薬候補化合物と関連プロジェクトの一覧表
(Global TB Research and Development Projects)

Translational Basic Research		
Basic research for latent infection Imperial College London, BMGF/Wellcome Trust	Identification of genes and biochemical pathways essential for survival in latent stage – Imperial College London, BMGF/Wellcome Trust	Identification of compounds inhibiting pantothenate synthase (PanC) – NIH, NIAID, UCLA
New targets University of Pennsylvania		
Discovery		
Bacterial Topoisomerase Inhibitors GlaxoSmithKline, TB Alliance	Cell Wall Inhibitors Colorado State University, NIAID	Dihydroloipoamide Acyltransferase Inhibitors Cornell University, NIAID
Discovery for Latent Infection Imperial College London, BMGF/Wellcome Trust	Focused Screening GlaxoSmithKline, TB Alliance	Identification of compounds inhibiting the growth of <i>M. tuberculosis</i> – NIH, NIAID, TAAFC
Identification of compounds with in vivo activity against <i>M. tuberculosis</i> in animal models – NIH, NIAID	InhA Inhibitors GlaxoSmithKline, TB Alliance	Malate Synthase Inhibitors GlaxoSmithKline, Rockefeller University, Texas A&M
Multi-Functional Molecules Cumbre, TB Alliance	Natural Products Exploration BIOTEC, California State Univ., ITR, NIAID, TAAFC, University of Auckland	Natural Products Exploration NERC Centre, Univ of Strathclyde, Univ of Illinois
Nitrofuranylamides NIAID, University of Tennessee	Nitroimidazole Analogs TB Alliance, University of Auckland	NM4TB Discovery Portfolio AstraZeneca, European Commission
Novartis Portfolio Novartis	Pleuromutilins GlaxoSmithKline, TB Alliance	Protease Inhibitors Medivir
Proteasome Inhibitors Cornell University	Promazine Analogs Salisbury University	Quinolones KRICT/ Yonsei University, TB Alliance
Riminophenazines Institute of Materia Medica, BTTTRI	Sanofi-Aventis Portfolio Sanofi-Aventis	Screening and Target Identification AstraZeneca
Thiolactomycin Analogs NIAID, NIH		
Preclinical		
Dipiperidine SQ-609 Sequella Inc.	Nitroimidazole Backup Compound Otsuka	Non-Fluorinated Quinolone TaiGen
Improved Oxazolidinones Pfizer, Inc.	Synthase Inhibitor FAS20013 FASgen Inc.	Translocase I Inhibitors Sequella Inc., Sankyo
Clinical		
Diamine SQ-109 Sequella Inc.	Diarylquinoline TMC207 Tibotec Pharmaceuticals Limited	Gatifloxacin OFLOTUB Consortium: Lupin, NIAID TBRU, Tuberculosis Research Centre, WHO TDR
Gatifloxacin DMID/NIAID/NIH, Case Western	Levofloxacin DMID/NIAID/NIH, Case Western	Linezolid DMID/NIAID/NIH, TBRU, Case Western
Metronidazole for Latent Infection Imperial College London, BMGF/Wellcome Trust	Moxifloxacin Bayer Pharmaceuticals, CDC TBTC, Johns Hopkins University, NIAID TBRU, TB Alliance	Moxifloxacin DMID/NIAID/NIH, Case Western
Nitroimidazole PA-824 TB Alliance	Nitrodihydro-imidazoaxazole Derivative OPC-67683 Otsuka Pharmaceutical Co.	Pyrrrole LL-3858 (Sudoterb) Lupin Limited
SV07 Immune Modulator SciClone Pharmaceuticals		

Annual Meeting of “Working Group on new TB drugs” の報告書 (2006年10月31日フランス・パリ市内で開催) から引用。

3. 抗結核薬の経肺 DDS 化製剤

現在の新抗結核薬の研究開発分野では、単なる新規系統化合物の探索にとどまらず、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 Drug in DDS”の開発プロジェクトが世界各国でほぼ同時に進行している：Copoly lactic acid/glycolic acid（PLGA）、Lipid Microsphere、Nanosphere、Liposome 封入製剤などである。近年の粉体工学の発展は薬物の物性（可溶性・脂溶性）の違いに依存することなく経肺 inhalation 治療投与の可能性を広げている。抗結核薬の DDS 化製剤の研究領域で共通する究極の目標は「薬剤自体の体内動態の特性に依存することなく DDS 素材の徐放性（controlled release）とこれに基づく長期持続的な肺内抗菌力の発現（long-lasting activity）」であり、「長期間の治療投与においてなお安全性に優れる DDS 化製剤の開発」である。上述で概説した現在開発中の新抗結核薬候補化合物は難水溶性の物性を示す化合物が多く、経肺 DDS 化製剤研究の志向はある意味で必然的かつ自然なく次世代に向けた製剤研究の流れ>と言える。現在、経肺 DDS 化製剤の標的化合物として世界では capreomycin（CPM）、PA-824、RFP 等が噴霧吸入薬剤として検討段階にある。

抗結核薬を直接肺内に効率的かつ安全裡に投与できれば ①肝臓への負荷を低減化することができるので肝毒性や副作用を軽微に抑え、しかも ②経口投与に比して投薬用量が少なくて済むという大きな利点が見出され、加えて ③併用する他剤との薬剤間相互作用を最低限に留められる可能性も期待できる。抗結核薬の研究開発の戦略上ひとつの新しい方向・研究領域として今後の展開が期待される²⁾。

表 2. 主要な抗結核薬候補化合物の開発年度計画表

Compound / Project	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Gatifloxacin: GFLX	II	II	II/III	III	III	III/NDA					
Moxifloxacin: MFLX	II	II	II/III	III	III	III/NDA					
Diarylquinoline: TMC-207	I	I/II	II	II/III	III	III	III	NDA			
Nitroimidazo-oxazole: OPC-67683	I	I/II	II	II/III	III	III	III	NDA			
Pyrrole LL3858	I	I/II	II	II/III	III	III	III	NDA			
Nitroimidazopyran: PA-824	I	I	I/II	II	II/III	III	III	III	NDA		
Diamine SQ-109	I	I	I/II	II	II/III	III	III	III	NDA		
Quinolones	D	D	PC	PC	I	I/II	II	II/III	III	III	III
Nitroimidazole Analogs	D	D	PC	PC	PC/I	I	I/II	II	II/III	III	III
Macrolides	D	D	PC	PC	PC/I	I	I/II	II	II/III	III	III
Pleuromutilins	D	D	PC	PC	PC/I	I	I/II	II	II/III	III	III
AstraZeneca, Screening and Targeting Identification	D	D	D	PC	PC	I	I/II	II	III	III	III
Isocitrate Lyase Inhibitor	D	D	D	D	PC	PC	I	I/II	II	II/III	III
InhA Inhibitors	D	D	D	D/PC	PC	PC/I	I	I/II	II	II/III	III
Novel Antibiotic Class (GSK / TB Alliance)	D	D	D	D/PC	PC	PC/I	I	I/II	II	II/III	III
Methyltransferase Inhibitors	D	D	D	D	D/PC	PC	PC/I	I	I/II	II	II/III

*timetable based on information provided as of September 2005. D: Drug Discovery, PC: Pre-Clinical, I-III: Clinical Trial Phase I-III, NDA: New Drug Application
Compound listed in gray zone indicate the projects in progress under the development of clinical testing stages I or II.

“Strategic Plan (Stop TB Partnership Working Group on New TB Drugs), Prepared for the Global Plan to Stop TB: 2006-2015” Page 11:

Table 2. Selected Drugs in Development: Timetable Towards Launch * ; より引用。

4. 結核化学療法の今後の課題

結核の高度蔓延地域は依然として開発途上にある世界の極貧諸国に集中しているのが現状である。近い将来導入が予定されている新薬と併用する『既存の抗結核薬(特に second line drugs)の有効活用とその再評価』は今後の結核対策の成否の鍵を握る重要な研究課題として見直されなくてはならない。

現在開発途上にある主な新規抗結核薬・候補化合物は、そのほとんどが将来 HIV/TB に対する治療薬としての適用を視野に入れた開発段階を経ているため「肝臓内の薬物代謝関連酵素 cytochrome P450 系の isoenzyme 特に CYP3A4 に対する影響」は予め十分に検討され排除されている場合が多い。つまり多剤耐性結核 (MDR-TB、XDR-TB) は無論、HIV/TB 合併症における結核の治療さえも近い将来に確立できる見通しが立ちつつある。しかし、いったん結核化学療法を完了し治癒した HIV/TB 患者では viral load が如何に低減化しようとも、潜在的な再感染、再発 (relapse case) あるいは易感染の危険性は生涯にわたり担保されている；将来、HIV/TB 治療完了例において高頻度に出現すると予測される再発例や再感染症例を視野に入れた「結核菌の抗結核薬に対する low responsibility あるいは high tolerability の機序解明」換言すれば「結核菌の persistency、latency のメカニズム解明とそのための治療戦略の開発」、これが次世代の結核対策と治療における最重要課題のひとつとして収束し、新たな展開を遂げていくことになる。

おわりに

新しい抗結核薬・候補化合物の研究開発過程は最近 6~7 年の間に長足の進展を遂げた。その結果、XDR-TB の問題が注目を集めているとは言え、長らく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) 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。今後最大の課題は、いかにして MDR-TB を含む既存の肺結核と HIV/TB を「新しい強化・併用化学療法」で効率的かつ短期間に治療するか、である。世界では今「少なくとも 2 種類以上の新薬の同時導入」を前提とする「次世代の結核標準併用化学療法レジメンの確立」を『時代の求める最重要課題』と認識し、そこに重心を移している。2006 年 10 月 30 日パリで開催された TB-Alliance の Annual Stakeholder Meeting では、新たな知見として「結核化学療法の治療経過の定量的 monitoring を可能にする biomarker 候補物質を見出した」との報告があった；結核化学療法に関するパラダイムシフトが求められる時代は、もうすでに間近に迫っている。(表 2)

文 献

- 1) WHO: Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World. Report No.3, 2004.
- 2) Goodhi NR, Moli A, Sturn AW, et al: Extensive drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 368: 1575-1580, 2006.
- 3) CDC: Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs---worldwide, 2000--2004. *MMWR Weekly* March 24, 55: 301-305, 2006.
- 4) 土井教生：総説－新しい抗結核薬開発の現状. *日本化学療法学会誌* 50 : 765-776, 2002.
- 5) Stover CK, Warrenner P, VanDevanter DR, et al: A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature* 405: 962-966, 2000.
- 6) Tyagi S, Nuermberger E, Yoshimatsu T, et al: Bactericidal activity of the nitroimidazopyran PA-824 in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents and Chemother* 49: 2289-2293, 2005.
- 7) Lounis N, Bentoucha A, Truffot-Pernot C, et al: Effectiveness of once-weekly rifapentine and moxifloxacin regimens against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 3482-3486, 2001.
- 8) Pletz MW, De Roux A, Roth A, et al: Early bactericidal activity of moxifloxacin in treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 48: 780-782, 2004.
- 9) Cynamon MH, Sklaney M: Gatifloxacin and ethionamide as the foundation for therapy of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 47: 2442-2444, 2003.
- 10) Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, et al: A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 307: 223-227, 2005.
- 11) Lounis N, Veziris N, Chauffour A, et al: Combination of R207910 with drugs used to treat Multidrug-resistant Tuberculosis have the potential to shorten treatment duration. *Antimicrob Agents Chemother* 50: 3543-3547, 2006.
- 12) Matsumoto M, Hashizume H, Tomoshige T, et al. : OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivatives with promising action against tuberculosis *in vitro* and in mice. *PLoS Medicine* 3: 11: 0001-0013, 2006.
- 13) Falzari K, Zhu Z, Pan D, et al: *In vitro* and *in vivo* activities of macrolide derivatives against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents and Chemother* 49: 1447-1454, 2005.
- 14) N. Doi, A. Disratthakit: *In vitro* Anti-Mycobacterial Activity of A New Generation of Respiratory Quinolone, DC-159a. 46th ICAAC, Poster No.F-0491, 2006.
- 15) N. Doi, A. Disratthakit, S. Ogiso, S, et al: *In vivo* Efficacy of DC-159a, a New Generation of Respiratory Quinolone against Experimental Murine Tuberculosis due to Multi-Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*. 46th ICAAC, Poster No.F-0492, 2006.