

第83回総会教育講演

Ⅲ. 次世代の抗酸菌化学療法の展望

土井 教生

要旨：Stop TB Partnership (WHO) は例年の調査結果に基づき、2007年10月現在、世界では新薬開発の基礎研究プロジェクト：9、新規化合物探索プロジェクト：32、前臨床試験段階にある新規候補化合物プロジェクト：8、臨床試験段階を継続中の新抗結核薬プロジェクト：13がそれぞれ進展中であることを報告している。現在、世界では7種類の新規抗結核薬候補化合物：Nitroimidazopyran PA-824, Moxifloxacin MFLX, Gatifloxacin GFLX, Nitroimidazo-oxazole OPC-67683, Diarylquinoline TMC-207/R207910, Diamine SQ-109, Pyrolle LL-3858が臨床試験Ⅰ～Ⅲの開発段階にある。Working Group on New TB Drugs (WGND)/Stop TB Partnership と Global Alliance for TB Drug Development (GATB/TB Alliance) は2006年に新たな結核対策の戦略プログラムを示し、2010年までに2種類以上の新薬の臨床導入、2015年までに7種類の新薬の臨床導入と3～4カ月間標準治療を基本とする新しい結核短期化学療法レジメンの確立を目標として掲げている。

キーワード：抗結核薬、化学療法、(超)多剤耐性結核、結核/エイズ合併症

1. はじめに

新抗結核薬開発の領域では、米国 Bill and Melinda Gates 財団 (BMGF と略) 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2000年に設立された“Global Alliance for TB Drug Development (TB-Alliance)” という国際組織が指導的役割を果たしてきた。現在、世界各国37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」が唯一の協力研究機関として参画し支援活動を続けている。2007年7月には米国の製薬会社 Lilly の主導により設立された“MDR-TB Partnership” が TB-Alliance と同様の趣旨のもとに新抗結核薬の開発支援活動を開始した。Lilly は米国 NIH (National Institute of Health) の支援を背景に、候補化合物スクリーニングから臨床試験までサポートすることを明言している。他方、次世代の3～4カ月間・結核標準併用化学療法の新時代の到来を前提に、治療経過の診断および治療終了後の再発監視の診断ツールとして Biomarker 研究開発プロジェクトも大規模な Consortium を形成し、同時進行中

である。

2. 新抗結核薬開発の目的

結核化学療法における新薬の導入は、①結核化学療法の治療期間の大幅短縮、②多剤耐性結核症 M (X) DR-TB の治療、③結核とエイズの合併症 (TB-HIV) の治療、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の大幅削減、をはじめ結核対策における多くの効果が期待されている。

3. 開発中の新抗結核薬

2007年10月にフランス・パリで開催された Working Group on New TB Drugs (WGND)/Stop TB Partnership/WHO の定例会議では当該年度の調査結果として、世界で進展中の新規候補化合物の探索研究プロジェクト数：41、前臨床試験段階にある新規候補化合物プロジェクト数：8、臨床試験段階を継続中の新抗結核薬プロジェクト数：13、合計で少なくとも62以上の新薬研究開発プロジェクトが進行中であることが報告されている (Table 1)。なかでも最も注目を集めているのは臨床試験段階に

Table 1 Global TB Research and Development Projects information as of October 2007
(Working Group on New TB Drugs, Stop TB Partnership/WHO)

Translational Basic Research		
Antitubercular Nonribosomal Peptides Oregon State Univ, NIH	Identification of compounds inhibiting pantothenate synthase (PanC) NIH, NIAID, UCLA	Identification and validation of targets for TB persistence Seattle Biomedical Research Institute, BMGF
Inhibitors for persistence targets NIH, Texas A&M	Inhibitors of menaquinone biosynthesis Stony Brook, Colorado State Univ, NIH, MSKCC	Metabolic modeling of <i>M. tuberculosis</i> Univ Surry, Biotechnology and Biological Sciences Research Council
Novel targets for treatment of latent TB Imperial College London, BMGF, Wellcome Trust	Sterol Metabolism of <i>M. tuberculosis</i> Stony Brook, PHRI	Thymidylate Synthases as Drug Targets Univ Washington, NIH
Discovery		
b-Sulfonylcarboxamides Johns Hopkins Univ, NIH	Cell Wall Biosynthesis Inhibitors (1) Univ Birmingham, Strathclyde, Montpellier, Texas A&M, Wellcome Trust (2) Colorado State Univ, St Andrews Univ, Univ Tennessee Memphis	
Dihydroipoamide Acyltransferase Inhibitors Cornell Univ, NIAID	Diphenyl ether based inhibitors of FabI (InhA) Stony Brook, NIH, NIAID, CSU, NJMRC, Univ Wurzburg	Energy Metabolism GlaxoSmithKline, TB Alliance
FtsZ Inhibitors Stony Brook, Colorado State Univ, SRI	Indole derivatives Colorado State Univ, NIH, INEOS Moscow	InhA Inhibitors GlaxoSmithKline, TB Alliance
Lilly Not-for-Profit Partnership for TB Early Phase Drug Discovery Eli Lilly & Co., IDRI, NIAID	Malate Synthase Inhibitors GlaxoSmithKline, Rockefeller Univ, Texas A&M, TB Alliance	Multi-Functional Molecules Combre, TB Alliance
Mycobacterial Sulfation Pathway Inhibitors Univ California Berkeley, NIH	Mycobacterial Gyrase Inhibitors GlaxoSmithKline, TB Alliance	Mycobacterial Siderophore Biosynthesis Inhibitors CDD at Univ Minnesota, NIAID, NIH
Natural Products Exploration (1) NERC Centre, Univ Strathclyde, Univ Illinois Chicago (2) Georgia Institute of Technology, NIH, Univ South Pacific (3) BIOTEC, California State Univ, ITR, NIAID, TAACF, Univ Auckland		Nitroimidazole Analogs TB Alliance, University of Auckland
Nitrofuranyl amides NIH, NIAID, Univ Tennessee Health Science Centre, Colorado State Univ	NM4TB Discovery Portfolio AstraZeneca, European Commission	Novartis Portfolio Novartis
Oxazolidinones Pfizer Inc.	Peptide Deformylase Inhibitors GlaxoSmithKline, TB Alliance	Pleuromutilins GlaxoSmithKline, TB Alliance
Phenotypic Whole Cell Screening (1) Univ Illinois Chicago, TB Alliance (2) NIH, NIAID, TAACF (3) AstraZeneca		Promazine Analogs Sallsbury University
Protease Inhibitors IDRI	Proteasome Inhibitors Cornell University	Quinolones KRICT/Yonsei University
Riminophenazines Institute of Materia Medica, BTTTRI, TB Alliance	Sanofi-Aventis Portfolio Sanofi-Aventis	Small molecule inhibitors of validated targets Seattle Biochemical Research Institute, BMGF
Target-based screening, Lead Optimization AstraZeneca	Type-II NADH-menaquinone oxidoreductase inhibitors Univ Pennsylvania, Univ Illinois Chicago, NIH	
Preclinical		
Dipiperidine SQ-609 Sequella Inc.	Gyrase Inhibitor Pharma	Compounds with <i>in vivo</i> activity against <i>M. tuberculosis</i> in animal models NIH, NIAID, Colorado State University
Nitroimidazole Backup Compound Otsuka	Non-Fluorinated Quinolone TaiGen	Oxazolidinones Pharma
Synthase Inhibitor FAS20013 FASgen Inc.	Translocase I Inhibitors Sequella Inc., Sankyo	
Clinical		
Capreomycin for Inhalation MEND, NIAID, BMGF	Diamine SQ-109 Sequella Inc.	Diarylquinoline TMC-207 Tibotec Pharmaceuticals Limited
Gatifloxacin OFLOTUB Consortium: Lupin, NIAID TBRU, Tuberculosis Research Centre, WHO TDR	Levofloxacin DMID/NIAID/NIH, TBRU	Linezolid* DMID/NIAID/NIH, TBRU
Metronidazole for Latent Infection Imperial College London, BMGF, Wellcome Trust	Moxifloxacin (1) Bayer Pharmaceuticals, CDC TBTC, Johns Hopkins University, TB Alliance (2) DMID/NIAID/NIH, TBRU	Nitroimidazole PA-824 TB Alliance
Nitrohydro-imidazo-oxazole Derivative OPC-67683 Otsuka Pharmaceutical Co.	Pyrrrole LL-3858 (Sudoterb) Lupin Limited	Rifapentine Sanofi-Aventis, TBTC (treatment), Johns-Hopkins University/NIAID (prophylaxis)
Vitamin D Christian Medical College Vellore, Dalhousie University		

*For Linezolid Clinical Phase I study, various University partners are Univ. KwaZulu, Columbia University, Yale Univ., Univ. Texas, Univ. Cape Town, Univ. Boston.

BTTTRI: Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute

CDC TBTC: Centers for Disease Control TB Trials Consortium

CSIR: Council for Scientific and Industrial Research, South Africa

DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases (US National Institutes of Health)

IMM: Institute of Materia Medica

NIAID TBRU: National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Tuberculosis Research Unit

TRC: Tuberculosis Research Center, India

WHO TDR: WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR)

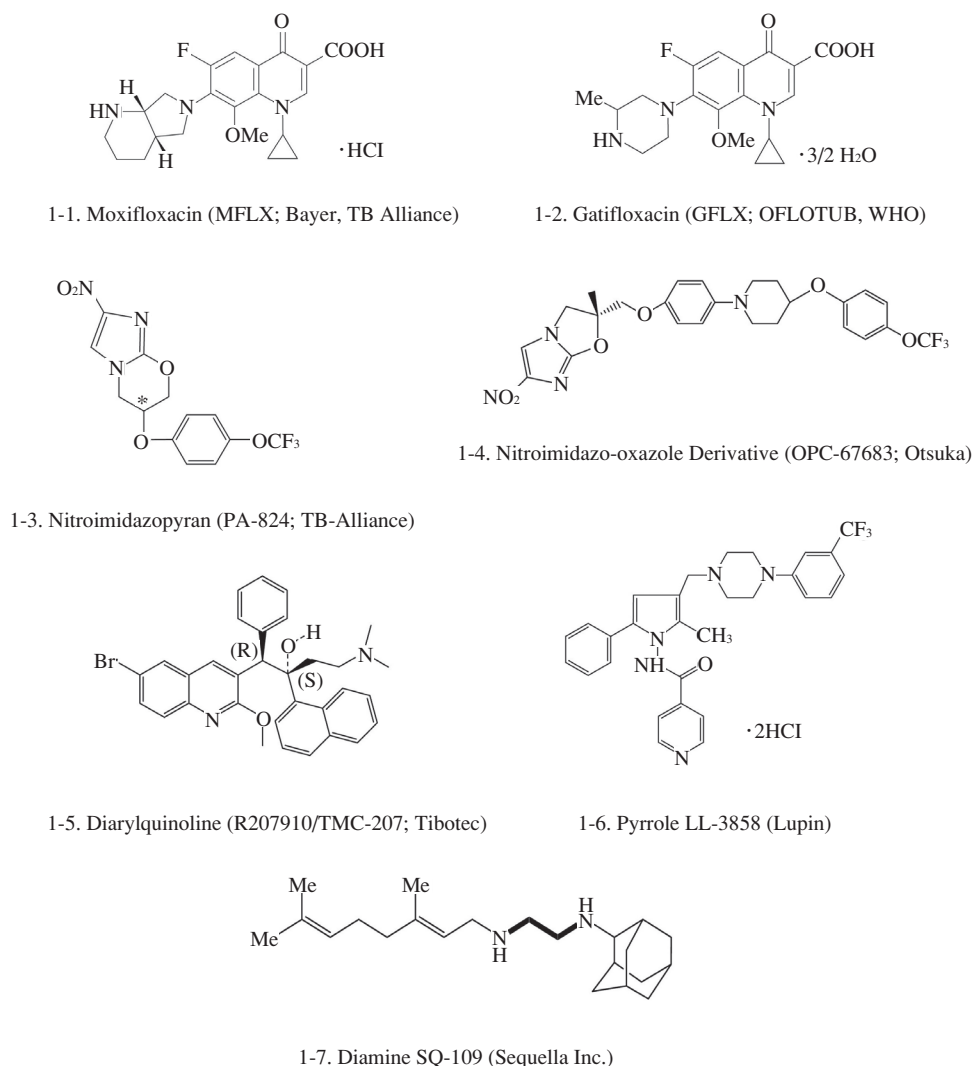


Fig. 1 Chemical structure of new Anti-TB drug candidates in clinical trial Phase I~III

達している下記 Fig. 1-1 ~ 1-7の候補化合物である (Fig. 1; Table 2)。

(1) Moxifloxacin MFLX (Bayer) Fig. 1-1, Gatifloxacin GFLX (WHO) Fig. 1-2.

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開発の主眼は既存の第一次抗結核薬 isoniazid (INH) を MFLXに置き換えることにより治療期間を大幅に短縮することである¹⁾。現在 MFLXは、米国、ヨーロッパ、アフリカ諸国、計 28カ所で臨床試験の第Ⅲ相を継続中である。他方、WHOでは低コストで広範囲に安定供給が可能と考えられる gatifloxacin (GFLX) の開発を同時に進めており²⁾、MFLXと同じく臨床試験の第Ⅲ相を継続中である。

(2) Nitroimidazopyran PA-824 (TB-Alliance) Fig. 1-3.

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、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 (CYP3A4) に対して影響を及ぼさないため、TB-HIVの合併症治療において抗 HIV薬 (プロテアーゼ阻害剤等) と併用治療が可能と考えられ、次世代の化学療法で中心的役割を果たす薬剤として期待されている³⁾。PA-824は現在、臨床試験第Ⅱ相の開発段階にある。

(3) Nitroimidazo-oxazole OPC-67683 (Otsuka Pharm Co.) Fig. 1-4.

大塚製薬が開発中の新規の 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

Table 2 Strategic timetable plan towards launch (Working Group on New TB Drugs, Stop TB Partnership / WHO)

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 LL-3858	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
Pleuromutilins	D	D	PC	PC	PC/I	I	I/II	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

*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 III.

"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*

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 は相互に交叉耐性を示す。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 C_{max} または AUC 依存的な性質を示す⁴⁾。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⁵⁾ので, 抗 HIV 薬との併用投与が可能と考えられる。OPC-67683, PA-824 とともに難水溶性の性質を有するため, 腸管からの吸収過程で食事の影響を受けやすい。現在 OPC-67683 は日本を含む世界 11 カ国 17 カ所で世界同時開発の治験計画に基づいて MDR-TB を対象に臨床試験第 II 相を継続中である。

(4) Diarylquinoline TMC-207 (Tibotec Pharm Limited) Fig. 1-5.

TMC-207 (R207910) は結核菌体の ATP 合成酵素の活性阻害を標的とする候補化合物で, Tibotec 社 (ベルギー) が MDR-TB を対象に臨床試験第 II 相を継続中である。TMC-207 は投薬用量依存的ではなく殺菌活性発現濃度の保持時間 (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) を含む幅広い非結核性抗酸菌種に対し *in vitro* で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治療のための新薬としても期待されている⁶⁾。但し, TMC-207 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) との併用に難がある。TMC-207 は RFP と INH が適用できない M(X)DR-TB, ハンセ

ン氏病, および非結核性抗酸菌症に対する治療薬として有望視されている。TMC-207 は pyrazinamide (PZA) との併用時に顕著な相乗効果を示す。

(5) Pyrrole LL-3858 (Lupin Limited) Fig. 1-6.

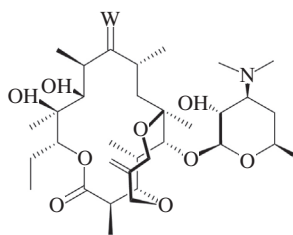
LL-3858 は, インドの Lupin 社が開発を手がけている候補化合物で, 現在, 臨床試験第 I 相の最終段階にあり, 2009 年から第 II 相の臨床開発の段階に入る予定だが, 臨床試験等に関する詳細な情報に乏しい。

(6) Diamine SQ-109 (Sequella Inc.) Fig. 1-7.

Diamine SQ-109 は 1, 2-ethylenediamine の構造をもつ ethambutol (EB) の新しい誘導体化合物だが, SQ-109 は易水溶性の EB とは異なり難水溶性である。SQ-109 は EB 高度耐性の結核菌に対して EB 感受性菌に対するのと同等の殺菌活性を示すことから, EB に代わる次世代の新薬のひとつとして期待されている。*In vitro* において SQ-109 は Diarylquinoline TMC-207 との併用で相乗効果を示す。SQ-109 は現在, 臨床試験第 I 相を継続中⁶⁾。

4. 非結核性抗酸菌症の治療薬

Diarylquinoline TMC-207 は結核菌のみならず *M. avium* complex (MAC) を含む幅広い非結核性抗酸菌 (NTM) に対し *in vitro* で強力な殺菌活性を示す唯一の有望な候補化合物である。ほかに EDP-420 化合物 (EP-013420: Bridged Bicyclic Ketolide; Enanta Pharm Inc.) も MAC に有効な候補化合物として報告があるが¹¹⁾, EDP-420 は CAM (clarithromycin) をはじめ既存のマクロライド (macrolide) 系抗菌薬と交叉耐性を示す。現在, EDP-420 は臨床試験第 II 相を経過中 (Fig. 2)。



EDP-420
(EP-013420: Bridged Bicyclic Ketolide; Enanta Pharm Inc.)

Fig. 2 New candidate drug for treatment of MAC infection

Table 3 Clinical trial regimens in progress

Candidate	Symbol	Trial regimen (RHZE: as Standard)	Clinical phase
MFLX	M	RMZE/RHZM	III
GFLX	G	RHZG	II~III
TMC-207	J	*BR+J	II
OPC-67683	O	ROZE	II
PA-824	P	RPZE	II
SQ-109	S	RHZS	I
LL-3858	L	? ?	I~II

R: RFP (rifampicin), H: INH (isoniazid), Z: PZA (pyrazinamide), E: EB (ethambutol)

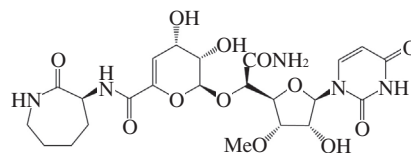
*BR: Background Regimens; PZA, KM (kanamycin), ETH (ethionamide), OFLX (ofloxacin), CS (cycloserine)

5. 新抗結核薬・候補化合物の臨床試験と薬剤構成

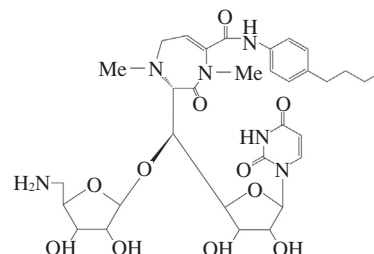
現在進行中の新薬の臨床試験の各種薬剤構成を一覧にして Table 3 に示した。

TMC-207 を除き、いずれの新薬も RFP との併用を前提にしており、PZA と EB はいずれの新規候補化合物と併用しても競合する要素がないことから、そのまま温存されている。MFLX, OPC-67683, PA-824 の臨床試験はいずれも INH (H) の位置にそれぞれの新薬を置き換えた併用レジメンによる臨床導入が図られており、近い将来 INH は結核化学療法レジメンから消失することを示唆している。新 EB 誘導体 Diamine SQ-109 は EB に置き換えたレジメンを志向している。なお、Diarylquinoline TMC-207 の臨床試験 Phase II は MDR-TB 患者を対象として、相乗効果の高い PZA との併用を基本に、TMC-207 プラス background レジメン: PZA, kanamycin (KM), ethionamide (TH), ofloxacin (OFLX), terizidone/cycloserine (CS) を適宜組み合わせ合わせた構成で実施されている。

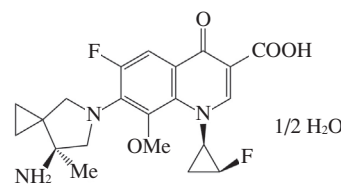
結核とエイズという 2 種類の異なる化学療法の同時治療 (TB-HIV) では、相互に拮抗する主要薬剤 (RFP と蛋白阻害剤等) を含む化学療法上の問題点が、現時点では解消できないままに残されている。しかし、いずれ次世代の標準併用治療レジメンでは RFP も他の新薬に置き



3-1. Capuramycin (Sequella Inc./Sankyo)



3-2. CPZEN-45 (The Lilly TB Drug Discovery Initiative)



3-3. DC-159a (Daiichi-Sankyo Pharm)

Fig. 3 New Anti-TB drug candidates newly synthesized in Japan, in preclinical stage

換えられ、抗結核薬のラインアップから消えゆく宿命を負っている。

6. わが国で合成され開発途上にあるその他の候補化合物

(1) Capuramycin (Sequella Inc.) Fig. 3-1.

Capuramycin は TL1 (translocase 1 inhibitor) と略称されている。三共製薬により合成され、誘導体展開とスクリーニングアッセイを経て Sequella Inc. にライセンスアウトされた候補化合物で、抗酸菌特異的な抗菌活性を示すが、経口吸収性がないことから噴霧吸入製剤として前臨床試験の開発段階にある⁷⁾。IC 50 (TL1) 10 mcg/ml; MIC 8 mcg/ml (*M. tuberculosis*)

(2) CPZEN-45 (Caprazamycin B 誘導体; The Lilly TB Drug Discovery Initiative) Fig. 3-2.

Caprazamycin は放線菌の培養液から抽出分離された核酸系抗生物質である。Caprazamycin 類は結核菌に対する特異的な狭域の抗菌活性スペクトルを示し、上記の Capuramycin 同様に結核菌の細胞壁ペプチドグリカン合成における translocase 1 の阻害剤として作用すると考えられる⁸⁾。初期の化合物 caprazamycin B (CPZ-B) から誘導体展開し、スクリーニングで得られた CPZEN-45 は

抗菌力・水溶性・安全性ともに CPZ-B を上回る (MIC 3.13 mcg/ml *M. tuberculosis*)。CPZ-B, CPZEN-45 ともに経口吸収性を示さないため、本化合物は次世代の噴霧吸入製剤としての開発を志向している。既存薬との交叉耐性はなく、M(X)DR-TB に対して有効である。結核菌感染マウスを対象とした CPZEN-45 の経肺投与群と RFP の経口投与群を比較した治療実験では、CPZEN-45 は RFP 対比 1/4~1/5 以下のわずかな投薬用量で RFP を上回る肺内治療効果を示している。(Caprazamycin-B とその誘導體 CPZEN-45 は、細胞壁ペプチドグリカン生合成阻害剤としてすでに知られている Liposidemycin の同属化合物である。)

(3) DC-159a (New Generation of Respiratory Quinolone ; Daiichi-Sankyo Pharm Co.) Fig. 3-3.

DC-159a (第一製薬) 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 [QR-M(X)DR-TB] 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 は既存の第一次抗結核薬 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⁹⁾¹⁰⁾。目下、DC-159a は 2007 年から Gram 陽性菌感染症を対象に臨床試験第 I 相に入っている。

7. M(X)DR-TB, TB-HIV に対する治療の可能性 ; 結核化学療法の今後

I. 経肺投与薬および DDS 化製剤

新抗結核薬のいまひとつの研究開発分野として、単なる新規系統化合物の探索にとどまらず、最適化処理 (Drug Delivery System : DDS) を施した薬剤を噴霧吸入による経路で直接肺内に投与する方法論 “Aerosolized Drug in DDS” の研究開発プロジェクトが世界各国で進行している。PLGA, lipid-microsphere, nanosphere, liposome 封入製剤などである。

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済むという大きな利点が見出される。加えて、③併用する他剤との薬剤間相互作用 (抗結

核薬剤間/抗結核薬と抗 HIV 薬剤間) を最小限にとどめられる可能性も期待できる。

近年の粉体工学の発展は薬物の物性 (可溶性・脂溶性・難水溶性) 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しない標的臓器への targeting 送達」であり、「DDS 素材の徐放性 (controlled release) とこれに基づく長期持続的な肺内治療効果の発現 (long-lasting activity)」である。既に概説した現在開発中の新抗結核薬候補化合物は、抗酸菌とくに結核菌に対する特異的な抗菌力 (狭域の抗菌スペクトル) を示すと同時に難水溶性の性質をもつ化合物が多く、経肺 DDS 化製剤研究は必然的な「次世代の製剤研究の流れ」と言える。今後の抗結核薬の研究開発の戦略上ひとつの新しい方向・研究領域としてその展開が期待される。

II. 将来の結核治療戦略と課題

現在、開発中の主な新規抗結核薬・候補化合物は、ほとんどが将来 TB-HIV に対する治療薬としての適用を視野に入れた研究開発段階を経ており、「肝臓内の薬物代謝関連酵素 cytochrome P450 系の isoenzyme とくに CYP3A4 に対する影響や相互作用」は予め十分に検討され排除されている。つまり多剤耐性結核 M(X)DR-TB はむろん、TB-HIV 合併症における結核と HIV の同時治療さえも近い将来確立できる見通しが立ちつつある。

他方、結核化学療法を完了し治療した TB-HIV 患者では宿主内のエイズウイルスの viral load がいかに低減化しても、潜在的な再発 (relapse case), 再感染, 易感染の危険性は生涯にわたり保持される。将来、TB-HIV 治療完了例において高頻度の発現が予測される再発例や再感染例を視野に入れて「結核菌の persistency, latency のメカニズム解明」, 換言すれば「抗結核薬に対する結核菌の low responsibility または high tolerability の機序解明」, そのための新しい治療戦略の開発、これが次世代の結核対策と治療の最重要課題として新たな展開を遂げていくことになる。

新薬導入を目前に控えた現在、新薬およびこれと併用する既存の抗結核薬との薬剤間相互作用 (加えて抗結核薬剤と抗 HIV 薬剤との薬剤間相互作用), 体内動態, 併用治療効果, 等々, 最適な薬剤の組合せを基に次世代の結核短期標準併用治療レジメンを確立するための系統的な基礎的/応用的研究は、21 世紀の結核対策の鍵を握る当面の最重要課題である。

8. 結 び

新抗結核薬の研究開発は近年 7~8 年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 M(X)DR-TB^{12) 13)} は 5～7 年以内に確実に治療可能な射程距離圏内に捉えることができるに至った。Stop TB Partnership と TB-Alliance は「2 剤以上の新薬の同時臨床導入」を基本に 2015 年までに結核の標準治療期間を 3～4 カ月に短縮するための開発戦略プログラムを提起している。治療期間の大幅短縮, M(X)DR-TB と TB/HIV の治療, 「次世代の結核標準併用化学療法レジメンの定式化」を目指して世界の組織は着実に歩みを進めている¹⁴⁾。

文 献

- 1) 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.* 2004 ; 48 : 780–782.
- 2) Cynamon MH, Sklaney M: Gatifloxacin and ethionamide as the foundation for therapy of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 ; 47 : 2442–2444.
- 3) Stover CK, Warrener P, VanDevanter DR, et al.: A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature.* 2000 ; 405 : 962–966.
- 4) Matsumoto M, Hashizume H, Tomoshige T, et al.: OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazo-oxazole derivatives with promising action against tuberculosis *in vitro* and in mice. *PLoS Medicine.* 2006 ; 3 : 11 : 0001–0013.
- 5) Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, et al.: A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science.* 2005 ; 307 : 223–227.
- 6) Nikonenko BV, Protopopova M, Samala R, et al.: Drug Therapy of Experimental Tuberculosis (TB): Improved Outcome by Combining SQ109, a New Diamine Antibiotic, with Existing TB Drugs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 ; 51 : 1563–1565.
- 7) Koga T, Fukuoka T, Doi N, et al.: Activity of capuramycin analogues against *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* *in vitro* and *in vivo*. *J Antimicrob Chemother.* 2004 ; 54 : 755–760.
- 8) Igarashi M, Nakagawa N, Doi N, et al.: Caprazamycin B, novel anti-TB antibiotics, from *Streptomyces* sp. *J Antibiot.* 2003 ; 56 : 580–583.
- 9) Doi N, Disratthakit A: *In vitro* Anti-Mycobacterial Activity of A New Generation of Respiratory Quinolone, DC-159a. 46th ICAAC, Poster No. F-0491, 2006.
- 10) Doi N, Disratthakit A, 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.
- 11) Bermudez LE, Motamedi N, Chee C, et al.: EDP-420, a bicyclic (bridged bicyclic macrolide), is active against *Mycobacterium avium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 ; 51 : 1666–1670.
- 12) CDC : Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs—worldwide, 2000–2004. *MMWR Weekly*, March 24, 2006 ; 55 : 301–305.
- 13) Goodhi NR, Moli A, Sturm 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.* 2006 ; 368 : 1575–1580.
- 14) TB-Alliance: Handbook of Anti-Tuberculosis Agents. Tuberculosis (ELSEVIER). 2008 ; 88 : 2 : 85–169.

————— The 83rd Annual Meeting Educational Lecture —————

NEW HORIZONS OF NEXT GENERATION CHEMOTHERAPY
FOR MYCOBACTERIOSIS

Norio DOI

Abstract: Stop TB Partnership (WHO) reported “Global TB Research and Development Projects” on the basis of the annual survey (October 2007): Basic Research: 9 projects, Drug Discovery: 32 projects, Preclinical: 8 projects, Clinical Testing: 13 projects are in proceeding. Among them, promising 7 of the new Anti-TB drug candidates: Nitroimidazopyran PA-824, Moxifloxacin MFLX, Gatifloxacin GFLX, Diarylquinoline TMC-207/R207910, Nitroimidazo-oxazole OPC-67683, Pyrrole LL-3858 and Diamine SQ-109 are in progress in clinical trial Phase I–III. In 2006, Working Group on New TB Drugs (WGND)/Stop TB Partnership and Global Alliance for TB Drug Development (GATB/TB Alliance) target: by 2010, 1–2 new drugs will be registered for TB; by 2015, 7 new drugs registered for TB indication, and treatment will be shortened regimens of 3–4 months with affordable and highly

effective drugs.

Key words: Anti-TB drug, Chemotherapy, M(X)DR-TB, TB/HIV co-infection case

Department of Mycobacterium Reference and Research, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Norio Doi, Department of Mycobacterium Reference and Research, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3–1–24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204–8533 Japan.

(E-mail: ndoi@jata.or.jp)