

## [総 説]

## 新規抗結核薬 TMC-207, PA-824, OPC-67683 について

伊藤邦彦

結核研究所臨床疫学部

(平成 21 年 5 月 27 日受付)

## 1. はじめに

薬剤感受性結核であればほぼ 100%近く治癒せしめるような抗結核薬治療が、すでに 30 年以上も前に、確立され、当時はこれで結核問題は最終解決を迎えるだろうという楽観論『手段はある、あとは適用するだけだ』—すらあった。そのため、一般抗生剤からの流用である fluoroquinolone 剤を除けば、真に新規の抗結核薬は rifampicin (1966 年合成) を最後として実に 40 年以上も登場していない。しかし実際にはいまだ、全世界的には結核はいまだ蔓延状態にある。

有効な治療手段があるにもかかわらず全世界的な結核の蔓延を制圧できないでいる要因の一つは、現在の非常に有効な標準治療さえ最低でも 6 カ月かかるという事実であろう。ほとんどの場合結核治療開始後 2 週間～2 カ月で主たる症状は改善するため多くの患者は治療途中で薬を内服するを中止し、その結果的に再発率がかなり高くなり感染連鎖を有効に断ち切れないことが頻繁に起こってしまう。また他の要因としてあげられるのは、多剤耐性結核 (少なくとも isoniazid と rifampicin に耐性の結核) の問題である。多剤耐性結核は治癒率も死亡率も他の結核に比して明らかに悪く、しかも治療には最低でも 18 カ月～24 カ月程度かかる。多剤耐性結核はすでに全世界的に拡大していることが確認されており、これらが結核の主流を占めるようなことがあれば、結核は再びサナトリウムを必要とするような疾患になりかねない。

上記のような状況から、近年新規の抗結核薬の開発が強く望まれている。これからの新規抗結核薬に求められるのは、今以上に治療期間を短縮できるような薬剤 (このためには persister と呼ばれる増殖速度の遅い結核菌を効率良く殺菌できる薬剤であることが必要である) であり、また多剤耐性結核にも有効かつ短時間で治癒せしめるような薬剤である。これらの必要に呼応して近年予算も増加し、現在かなりたくさんの新規抗結核薬候補が挙げられ、実際にいくつかの新規抗結核薬候補が日本や海外で臨床試験に入っており、結果が非常に期待される場所である。これらの結果

によっては今後結核化学療法が一変する可能性すら秘められている。また、日本の呼吸器内科医にとっては難治性慢性肺感染症の最たるものである肺 MAC 症を治癒せしめるような抗抗酸菌薬が待望されているものと思われ、こうした新規抗結核薬候補が同時に MAC などにも有効であれば、日常呼吸器診療にとっても非常に有用でもあろう。

しかし現時点でこれら新規抗結核薬候補の臨床的有用性に関連した情報は比較的少なく、また発表されている情報であってもそれらが臨床医にまで届く機会も少ないのではないかとと思われる。

以下は現在臨床試験中の新規抗結核薬候補で、ある程度まで度臨床試験が進行しまたいくらかの情報が入り可能な三つの薬剤 TMC-207, PA-824, OPC-67683 の臨床的有用性に関する情報を整理するものである。

## 2. TMC207

最初 Johnson & Johnson で開発研究され 2005 年に Science 誌に R207910 (diarylquinoline 類) という名前で公表された化合物である<sup>1)</sup>。殺菌力は強く、また ATP synthase 阻害という作用機序から persister への有効性も期待され、結核専門家の中に大きな印象を残した。その後開発は Johnson & Johnson の子会社である Tibotec 社に移り現在では TMC207 (TMC: Tibotec Medical Compound) と呼ばれることが多い。

抗菌活性は *Mycobacterium* にほぼ特異的と考えられている。TB complex のほかにも MAC, *M. kansasii*, *M. ulcerance*, *M. chelonae* などに対する MIC 値 0.5  $\mu\text{g/ml}$  以下と低い値を示し<sup>2)</sup>、結核以外にも非結核性抗酸菌症治療への有用性も期待される。しかし *M. xenopi* や *M. shimoidei* などの少数の菌種は MIC 値 4.0  $\mu\text{g/ml}$  以上を示し、TMC207 に自然耐性を有していると考えられている。また多剤耐性菌を含む結核菌に対する MIC 値は 0.002～0.13  $\mu\text{g/ml}$  と極めて低い<sup>2)</sup>。

ヒトでの 100 mg, 400 mg 連日内服 7 日目の最高

血中濃度はそれぞれ 1.2, 5.5  $\mu\text{g/ml}$  程度と報告されている<sup>3)</sup>。これらの値は *M. tuberculosis* や MAC の MIC 値よりも十分に低い。しかし血中タンパク質結合率は 99.9%以上と言われており、このとおりであれば 400 mg 投与時でも血中での非タンパク質結合（フリー）薬剤濃度は *M. tuberculosis* の MIC 値前後となってしまう、MAC の MIC 値よりも低くなってしまう計算になる<sup>3)</sup>。一般に抗結核薬は空洞内壁へはフリーの薬剤しか浸透していかないと推測されているため、若干気がかりな報告である。

TMC207 は rifampicin との同時投与で AUC (area under curve) が半分程度に減少すると報告されている<sup>4)</sup>。実際にヒトで TMC207 と rifampicin が併用可能かどうかは微妙である。

動物実験では PZA との併用で強い抗菌力を発揮することが示されている<sup>5)</sup>。Table 1 に示すように動物の実験結核での単剤およびさまざまな薬剤の組み合わせによる治療の、2 カ月目の菌陰性化率 (Table 1 の一番右のコラム) を見ると TMC207+pyrazinamide を含む治療 (太字) ではいずれも 70%以上で, isonia-

zid + rifampicin + pyrazinamide という現在の標準療法をはじめ他のいずれの組み合わせよりも高い。しかし、いつものことではあるが、これらの結果が本当にヒトでも再現されるかどうかは今のところ不明である。

ヒトでの EBA (early bactericidal activity) 活性は 7 日目で 1.0 log fall (cfu/ml) 以下との報告があり isoniazid や rifampicin の EBA 活性 (2.0 弱程度) よりも明らかに劣る<sup>6)</sup>。なお EBA 活性とはヒトの喀痰菌陽性肺結核患者で治療開始早期の喀痰を毎日採取して培養し、薬剤開始後の喀痰中生菌数濃度の推移を見るもので一般に効果の高い薬剤ほどこの数値は高く、当該抗結核薬が実際にヒトで発揮する抗結核菌活性の大まかな評価に使用される。しかし、pyrazinamide のように極めて低い EBA 活性しか示さないにもかかわらず重要な抗結核薬であるような例もあるため、EBA 活性のみで新規抗結核薬の臨床的有用性を評価しうるものでもない。

現在多剤耐性結核を対象にした phase IIb 臨床試験が進行中であるが、途中経過等は一切公開されていない

Table 1. 動物実験での TMC207 の治療効果<sup>5)</sup>

Treatment	Bacterial count (log <sub>10</sub> CFU)/mean $\pm$ SD, lung			% of mice culture negative at 2 month (lung)
	Day 0	1 month	2 month	
Untreated	7.2 $\pm$ 0.5			
J		4.1 $\pm$ 1.8	2.3 $\pm$ 0.7	20
R		6.0 $\pm$ 0.5	4.1 $\pm$ 1.1	0
M		5.5 $\pm$ 0.5	4.3 $\pm$ 0.6	0
H		4.9 $\pm$ 2.1	4.7 $\pm$ 0.7	0
Z		6.2 $\pm$ 0.3	6.4 $\pm$ 0.9	0
<b>JZ</b>		<b>1.6 <math>\pm</math> 1.6</b>	<b>0 <math>\pm</math> 0</b>	<b>100</b>
JR		4.7 $\pm$ 1.1	1.9 $\pm$ 1.0	30
JH		3.8 $\pm$ 1.9	1.9 $\pm$ 1.0	20
JM		4.6 $\pm$ 0.5	2.1 $\pm$ 1.1	22
RZ		5.4 $\pm$ 0.6	1.9 $\pm$ 0.9	20
RM		5.5 $\pm$ 0.9	3.1 $\pm$ 0.5	20
RH		5.1 $\pm$ 0.4	3.1 $\pm$ 1.1	0
HZ		5.5 $\pm$ 0.6	3.9 $\pm$ 0.7	0
<b>JZM</b>		<b>1.4 <math>\pm</math> 1.2</b>	<b>0.03 <math>\pm</math> 0.1</b>	<b>78</b>
<b>JZR</b>		<b>2.3 <math>\pm</math> 1.5</b>	<b>0.07 <math>\pm</math> 0.2</b>	<b>70</b>
<b>JZH</b>		<b>1.7 <math>\pm</math> 1.4</b>	<b>0.18 <math>\pm</math> 0.5</b>	<b>78</b>
JRH		4.4 $\pm$ 1.1	1.2 $\pm$ 1.1	20
JRM		4.4 $\pm$ 0.3	1.4 $\pm$ 0.8	11
RMZ		4.6 $\pm$ 0.8	1.4 $\pm$ 0.4	20
<i>RHZ</i>		3.9 $\pm$ 0.7	2.2 $\pm$ 0.6	0

J: TMC207, R: rifampicin, M: moxifloxacin, H: isoniazid Z: pyrazinamide

い。ヒトでの長期投与での毒性プロフィールはほとんど報告されていないが、少なくとも短期投与では毒性は低いとされている。(追記参照)

### 3. PA-824 (Nitroimidazopyran)

抗菌作用は結核菌群にほぼ特異的で MAC には無効とされる<sup>7)</sup>。多剤耐性菌を含む結核菌の MIC 値は 0.015~0.25 µg/ml 程度と低い<sup>8)</sup>。実験では抗結核菌活性は菌の増殖に依存せず persister にも有効である可能性が示唆されている<sup>8)</sup>。別の実験では 10 µg/ml 以上の濃度で persister にも強い殺菌作用が期待されたとの報告がある。

ヒトの血中濃度に関する情報これまで一切公開されていないが、血中でのタンパク質結合率は 94%との情報があり、血中でフリーの薬剤が persister の殺菌に有効な濃度にまで達するかどうかは微妙である<sup>9)</sup>。

P450 系の酵素との相互作用はなく、それゆえ rifampicin との相互作用はなく併用可能であろうとされている<sup>7)</sup>。

ネズミでの実験結核<sup>11)</sup>では現在の標準 regime (最初 2 カ月間 isoniazid + rifampicin + pyrazinamide ⇒ その後 4 カ月間 isoniazid + rifampicin) と比較した場合、にこれに PA-824 を追加しても治療効果は向上しない。標準 regime で rifampicin の代わりに PA-824 を用いた場合には明らかに治療効果が減弱する。また標準 regime から pyrazinamide を除き代わりに PA-824 を 6 カ月投与した場合では殺菌力は減弱する。標準 regime で isoniazid の代わりに PA-824 を用いると治療効果は上がる (菌陰性化がより速くなる) が、標準 regime から isoniazid を単純に除いただけの場合でも同様の傾向を示すため、こうした効果を

すぐさま PA-824 によるものとすることはできない。

別の動物実験<sup>10)</sup>では rifampicin と moxifloxacin をベースとした 3 カ月間の参照 regime (最初 2 カ月間 rifampicin + moxifloxacin + pyrazinamide ⇒ その後 1 カ月間 rifampicin + moxifloxacin) と比較した場合、Table 2 に示すように 2RMZPa/1RMPa, 2MZPa/1MPa, 2RZPa/1RPa (略号は Table 2 参照) などでは抗菌力は劣るようで<sup>10)</sup>、他の報告<sup>11)</sup>と合わせても少なくとも動物実験での治療初期の時点では pyrazinamide や rifampicin ないし isoniazid をしのぐような明らかな効果は見いだされないようである。

現在 phase II 臨床試験が進行中だが、現時点では phase I 臨床試験の結果や EBA 活性などを含めて一般に公開されていない。

### 4. OPC-67683 (Nitroimidazo-oxazole)

日本の大塚製薬が開発した化合物で PA-824 と同系統の薬剤である。

標準株に対する MIC は 0.006~0.012 µg/ml と非常に低く、薬剤耐性菌を含む臨床分離株に対する MIC 90 値は 0.012~0.13 µg/ml とされている<sup>12)</sup>。抗菌作用は抗酸菌に特異的で、PA-824 と異なり結核菌群以外に *M. kansasii* にも抗菌活性を有するが、MAC など他の非結核性抗酸菌には無効とされている<sup>13)</sup>。現在 phase II 臨床試験に入っているが、タンパク質結合率などを含めヒトでの薬物動態に関する情報は一般に公開されていない。実験からは rifampicin との間に相互作用はないものとされ併用可能と推測されている<sup>12)</sup>。

動物実験などでの他の抗結核薬と併用した場合の効果に関する情報は乏しい。ヒトでの EBA 活性 (2 項参

Table 2. PA-824 の多剤併用療法における効果<sup>10)</sup>

		Mean bacterial count (log <sub>10</sub> CFU)/ mean ± SD, lung		Mean bacterial count (log <sub>10</sub> CFU)/mean ± SD, spleen		Cure rate (cultures of lung and spleen are negative) after 3 months
		Before treatment	After 2 months of treatment	Before treatment	After 2 months of treatment	
Reference regimen	None	7.77 ± 0.09	ND	5.29 ± 0.18	ND	
Add Pa	2 RMZ/1 RM		1.63 ± 0.8		0.80 ± 0.27	54.2% (13/24)
Substitute Pa for R	2 RMZPa/1 RMPa		1.18 ± 0.54		0.23 ± 0.19	20.8% ( 5/24)
Substitute Pa for M	2 MZPa/1 MPa		1.46 ± 0.38		0.13 ± 0.21	25.9% ( 7/27)
Add Pa, without Z	2 RZPa/1 RPa		3.26 ± 0.41		1.12 ± 0.52	0 ( 0/24)
	3 RMPa		4.32 ± 0.24		1.91 ± 0.36	0 ( 0/24)

R: rifampicin M: moxifloxacin Z: pyrazinamide Pa: PA-824

Table 3. 抗結核薬の臨床試験

Phase	End point	Size	Duration of study	What is being studied?
Phase I	Safety/Tolerability	Small	Days-weeks	Drug
PK/PD	PK·PD data, drug interaction	Small	Days-weeks	Drug (s)
Phase IIa	EBA	Small	Days-weeks	Drug
Phase IIb	2-Month culture conversion, time to conversion, serial sputum colony counting (SSCC)	Medium	Months	Regimen
Phase III	Failure/relapse	Large	Years	Regimen
Phase IV	Detection of uncommon side effect	Large	Years	Regimen

(by Schlunger, N. M., TBTC/Columbia University)

照)についても一般に公開されていないが、2007年10月のIDSA(アメリカ感染症学会) meetingでのTB Allianceのpresentationによると、Day 8でのlog fall (cfu/ml)はおおむね0.5前後ないしそれ以下とされ、isoniazidやrifampicinよりも明らかに劣るようである(2項参照)。

現在、TMC-207と同様の多剤耐性結核を対象とした二つのphase IIb臨床試験が、エストニア/ラトビア/フィリピン/韓国、および日本/中国で進行中である。途中経過などは一切報告されていない。

## 5. まとめ

現在までのデータからは、本稿で採り上げた三つの新薬候補の臨床的有用性を議論できる時期ではないようである。しかしおそらく、本稿でとりあげた薬剤は多剤耐性結核の治療薬としては期待してよいのではないかと思われる。又一方では、動物実験やEBA活性に関する限られた報告から想像すると、上記新薬候補が『isoniazidやrifampicinないしpyrazinamideに匹敵する有用性を持っていることが非常に確からしい』とは言いかねるようにも思われる。無論結核化学療法開発の歴史においてはpyrazinamideのような薬剤もあるため、実際にはヒトでの臨床試験の結果を待つほかない。Table 3に抗結核薬の臨床試験phaseを示す。上記したように現在いくつかの薬剤がphase IIbまで進行しているが、表に見るようにphase III以降は必要サンプル数も増加し必要な観察期間も長期化するため、真に臨床的有用性を評価しうるようなphase III以降の臨床試験結果をわれわれが知ることができるのはもう少し先のことになりそうである。

現在われわれにできるのは、今後の臨床試験結果を待つとともに、現在の抗結核薬を耐性化から守る努力を引き続き最大限に行うことであろう。

## 追記

本稿の初稿完成後、新たにTMC207の多剤耐性結核患者に対する「background regime+TMC207 vs. background regime+placebo」のrandomized control studyの結果が発表された(Andreas H et al. The Diarylquinoline TMC 207 for multi-drug resistant tuberculosis. *New Eng J Med.* 2009; 360: 2397-2404)。両アームで評価可能な44人(TMC207群: 21人, placebo群: 23名)での2カ月後の培養(液体培地)陰性化率は48%vs. 9%とTMC207群で有意に高く、2カ月後までの副作用もTMC207群で軽度の吐き気が有意に多い以外には特に差を認めなかったとされている。少なくとも多剤耐性結核の治療薬としては、今後大いに期待できる結果である。

## 文献

- 1) Andries, K., P. Verhasselt, J. Guillemont, et al. 2005. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 307: 223-227.
- 2) Huitric, E., P. Verhasselt, K. Andries, et al. 2005. *In vitro* antimycobacterial spectrum of a diarylquinoline ATP synthase inhibitor. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51: 4202-4204.
- 3) Rustomjee, R., A. H. Diacon, J. Allen, et al. 2007. Early bactericidal activity and pharmacokinetics of the diarylquinoline TMC207 in treatment of pulmonary tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52: 2831-2835.
- 4) Lounis, N., T. Gevers, J. Van Den Berg, et al. 2008. Impact of the interaction of R207910 with rifampin on the treatment of tuberculosis studied in the mouse model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52: [Epub ahead of print]
- 5) Ibrahim, M., K. Andries, N. Lounis, et al. 2007. Synergistic activity of R207910 combined

- with pyrazinamide against murine tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51: 1011–1015.
- 6) Rustomjee, R., A. H. Diacon, J. Allen, et al. 2008. Early bactericidal activity and pharmacokinetics of the diarylquinoline TMC207 in treatment of pulmonary tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52: 2831–2835.
  - 7) Anonymous. 2008. PA-824. *Tuberculosis (Edinb.)* 88: 134–136.
  - 8) Stover, C. K. P., Warren, D.R., VanDevanter, et al. 2000. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature* 405(6789): 962–966.
  - 9) Hu, Y., A. R. Coates, D. A. Mitchison. Comparison of the sterilising activities of the nitroimidazopyran PA-824 and moxifloxacin against persisting *Mycobacterium tuberculosis*. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 12: 69–73.
  - 10) Tyagi, S., R. Tasneen, K.N. Williams, et al. 2008. Powerful bactericidal and sterilizing activity of a regimen containing PA-824, moxifloxacin, and pyrazinamide in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52: 1522–1524.
  - 11) Nuermberger, E., I. Rosenthal, S Tyagi, et al. 2006. Combination chemotherapy with the nitroimidazopyran PA-824 and first-line drugs in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50: 2621–2625.
  - 12) Matsumoto M, H. Hashizume, T. Tomishige, 2006. et al. OPC-67683, a nitro-dihydroimidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis *in vitro* and in mice. *PLoS Med.* 3: e466.
  - 13) Anonymous. 2008. OPC-67683. *Tuberculosis (Edinb.)* 88: 132–133.