



## 国境なき医師団(MSF)報告書

### 「結核化学療法のための新薬開発：現在の医薬品パイプラインの分析」

#### 概要：

今日一般的な結核治療は多くの時間を必要とし、かつ複雑なものである。この治療法は40年以上前に開発された治療薬に頼っており、患者が完治するまで6ヵ月を要する。過去40年間、治療法改善のための努力は何もなされなかった。

しかし、この行き詰まり状態から、現在の治療に代わる新薬の開発モデルが最近浮上し、結核治療の改善に向けて一歩踏み出しつつある。この分野に再び着手している企業もある。しかし、現在進行中のこの試みが、長期的に見て結核による被害に終結をもたらすために長期的に必要とされる治療に革命を起こすほどのものであるかは疑問である。結核治療に革命をもたらすには、新薬開発において結核に関する基礎科学の広範な知識を確実に活かす必要があり、そのためにはさらなる莫大な投資が必要とされる。

#### 増加する医薬品パイプライン しかし、現状で十分なのであろうか？

新たな研究開発モデルのおかげで、5年前と比較しても、結核治療薬のパイプラインには複数の有望な新薬候補の化合物が入っている。主にビル・アンド・メリンダ・ゲイツ財団(ゲイツ財団)から資金援助を受けている製品開発パートナーシップ(PDP)、「結核治療薬開発のための世界同盟(TB アライアンス)」はこの分野において重要な役割を果たしており、現在開発中の約半数の薬剤化合物の開発に関わっている。

同時に、主に途上国で発生する病気向けの研究開発が不足していることに関して人びとの意識が高まったことで、いくつかの製薬会社が「非営利・非損益」ベースでの結核治療薬の研究開発に踏み切った。現在3社が商業ベースで結核向けの研究開発を行っている。これにより、適切な方向に向けての第一歩が踏み出されたといえる。これらの研究開発により、モキシフロキサシンなど既存の抗生物質の治療薬を用いることで、2010年までに治療期間が6ヵ月から4ヵ月へと短縮できることが期待される。

これらの研究開発への踏み出しは有望なものであり、結核治療薬の開発を促進することが可能であることを示している。しかし、現在の試みは治療期間を数週間、もしくは数日までに短縮するなどの大幅な改善をもたらすには至っていない。大幅な改善こそが、結核を制御可能なものにするために必要であろう。

第一に、主に富裕国で発生する病気を対象とした治療薬の開発に比べ、現在の医薬品パイプラインには十分な見込みのある化合物がない。これにより、完全に新しい併用療法の開発の見込みが少なくなる。

第二に、現在のパイプラインで開発中の多くの化合物は既存のものから派生しているか、もしくは今日結核治療に用いられている治療薬と同じ方法で作用する。これは結核の新薬をもたらすのに最も迅速な方法であるが、薬が効かなくなる交差耐性が生じるリスクを高めることにもつながる。

さらに、TB アライアンスなどの PDP は、新薬の候補となる化合物を高額の費用がかかる臨床試験段階に持ち込む際に、深刻な資金不足に直面する。顧みられない病気の研究開発に対する資金援助はほとんどの場合寄付によるものであり、各国政府が 2005 年に PDP に拠出した資金は、全体のわずか 16% にすぎない。

#### **基礎研究から応用分野におよぶ研究(トランスレーショナル・リサーチ)：**

##### **基礎科学から医薬品へ**

各方面での動きにも関わらず、結核治療におけるひとつの重要な問題は、結核菌に関する新たな知識が、新薬の候補化合物を選別するために使用できる目的物になっていないことである。

結核の治療研究に関する主要な資金援助団体が、主に基礎研究プロジェクトや仮定主導型の科学研究に投資する一方、学術研究所は基礎・応用科学の中間に当たる研究プロジェクト向けの資金を調達しようと苦しんでいる。このため、重大な資金上の隔たりを産んでいる。

富裕国で発生するガンや心臓病などの病気に対しては、製薬会社は利益をもたらす医薬品を念頭に置き、基礎科学の開発を積極的に行う。一方で結核に関しては、ほとんどの製薬会社はリスクを避ける傾向にあり、一種類の有力な化合物が特定されないと着手しない。

TB アライアンスは、このトランスレーショナル・リサーチと呼ばれる分野に参入するには非常に限られた能力しか持ち合わせていないため、学術分野が、従来終点と見なされる「原理の証明」を超えて研究を推進する必要がある。このためには、トランスレーショナル・リサーチの研究プ

プロジェクトを対象として集中的な資金援助を行い、基礎科学における発見を明確な医薬品開発につなげる必要がある。この資金は公共部門から出なくてはならない。公的資金がなくては、治療薬開発同盟のモデルや現在各業界が行っている取り組みにより、必要な飛躍的進歩を遂げることは不可能である。容易な取り組みは既に完了している。

将来結核の治療期間を数週間、もしくは数日間までに短縮させるためには、政府は科学と医薬品との間の隔たりをなくし、既に発見済みの新化合物に必要な臨床試験に対して支援を行うべきである。

### 考察と結論(報告書第 6 章からの抜粋)

薬剤開発の新モデルが構築されているため、基礎研究は大きく進展している。突然変異生成を対象としたもの、突然変異体ライブラリの配列に基づく分析、条件付き遺伝子抑制技術などのヒト型結核菌に対する最新の分子と遺伝的手段が入手可能になったことにより、ヒト型結核菌の基礎生物学と生理学の知識と理解が目覚しく向上した。(Jansen and Yu, 2006; Kana and Mizrahi, 2004; Kaufmann et al., 2005; 基礎研究分野で達成された主な進歩の詳細は、別表 A 参照)これは、1990 年代に国立衛生研究所/アレルギー感染症研究所(NIH/NIAID)、ウェルカム・トラスト、EU などの主要な研究基金団体が行った、ヒト型結核の研究開発に対する資金援助プログラムにより可能になった。しかし、学界が証明したように状況は再度変化しており、このような持続的な資金援助が手に入る状況は長くは続かないという深刻な懸念がある。

今日、結核治療薬のパイプラインは過去 40 年間で最も充実している。これは、現在開発中の化合物全体のおよそ半数、あるいは候補化合物の特定を目的とした研究に関係している、「結核治療薬開発のための世界同盟」が行っている研究のおかげでもある。過去数年間、顧みられない病気に関する研究開発の不足に関する社会の認識が高まったことも、多国籍製薬会社の数社が「非営利・非損失」ベースで結核薬の開発への投資につながった。(ノバルティス、アストラゼネカ、グラクソ・スミスクライン等の例がある)また、数社の製薬会社が商業ベースで結核の研究開発に携わっており、そのいくつかは成功を収めている。現在臨床実験中の結核治療薬の候補 6 種のうち 3 種は、営利目的で開発されたものである。

### いまだ残る差し迫った必要性

過去数年でもたらされた良い変化にもかかわらず、取り組むべき問題がまだあり、結核治療薬の研究開発における合理的な医薬品設計の実施や急速な進歩を妨害する大きな障害もまだ存在している。

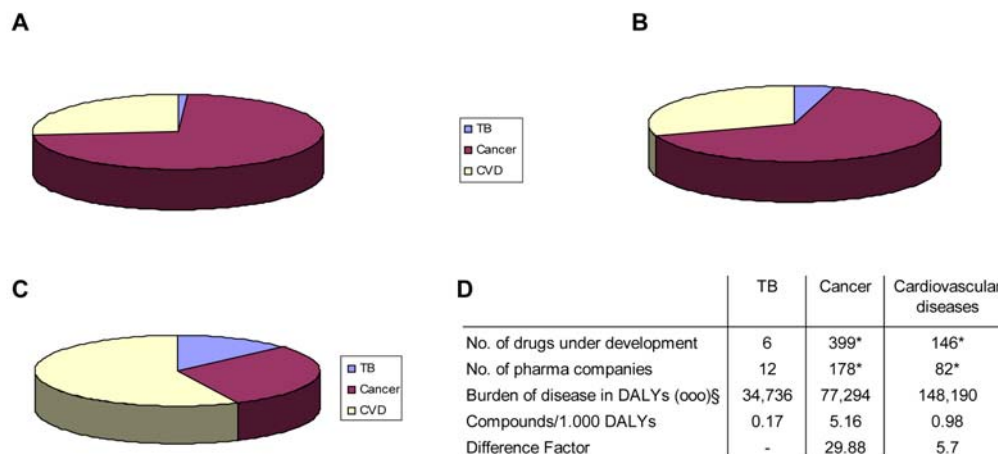


図 3. 結核と「より利益になる」病気の薬のパイプラインの比較

グラフは結核、癌、循環器疾患について、開発の臨床段階にある薬の数 (A)、薬の開発プロジェクトに取り組んでいる製薬会社とバイオ企業の数 (B) を表している。

出典：米国研究製薬工業協会 (PhRMA) 調査 (<http://www.phrma.org/>)

(C) 結核、癌、循環器疾患の DALY (障害調整生命年) における世界的な障害の比較

出典：WHO、世界保健報告 2004 ([http://www.who.int/whr/2004/en/09\\_annexes\\_en.pdf](http://www.who.int/whr/2004/en/09_annexes_en.pdf))

(E) グラフ上のデータをまとめた表 ※出典：PhRMA ; §出典：WHO

第一の重要な疑問は、開発されるべき総合的な新しい治療法のための、十分な数の有望な化合物が現在の結核パイプラインにあるかということである。(Glickmann et al., 2006)主に富裕国に影響を与える病気の薬剤パイプラインと比べると、減少率は異なるだろうが、候補化合物の数はまだ少ない。これは結核に取り組んでいるバイオ企業や製薬会社の数が限られていることを反映している(図 3 参照)。TB アライアンスとそのパートナーの望みは、改良されたより早く効果があらわれる薬を 2010 年までに、全く新種の薬を取り入れた治療法を 2015 年までに医薬品登録することである。(TB アライアンス年次報告書 2004 ~ 2005 [http://www.tballiance.org/downloads/2005%20annual%20008\\_6b.pdf](http://www.tballiance.org/downloads/2005%20annual%20008_6b.pdf)) 今日、現在のパイプラインがこの目標を実現できるかを述べるのは不可能である。

もう 1 つの重要な問題は、現在開発中の候補化合物の特徴に関するものである。表 4 に、開発中の候補薬物の作用機構に関する主要な特性をまとめる。(単一化合物に関する詳細情報は表 3 も参照)

候補薬物の多くが従来の化合物から派生しており、現在使用されている薬と同じ細胞過程を標的としていることは明らかである。類似物や派生物を開発する方がはるかに早い、新しいリファマイシンとキノロンについて見られるように、この方法で特定された物質には交差耐性の問題を生じる可能性がある。(Ginsburg et al., 2006a; Moghazeh et al, 1996)

新鮮な方法と新しい一連の細菌目的物を考慮に入れる必要がある。有望な新化合物の一例は、ジアリルキノロン TMC-207(現在臨床試験の第二 a 段階にある)である。この化合物は ATPase 合成を抑制することで ATP 減少と pH の不均衡を招く、新しい分子構造により作用する可能性が高い。動物モデルでの中間結果は、治療期間を 2 ヶ月に短縮する可能性があることを示唆している。(Andries et al, 2005)







薬剤パイプラインの批判的な分析から、結核治療薬の新薬開発において合理的な方法がそれほど取られていないことも明らかになった。現在臨床段階にある最も有望な新薬候補でさえも、本来はヒト型結核に対する作用を目的としていなかったスクリーニングで思いがけず特定されたものである。さらに、これらの化合物は活発に成長する細菌を殺す能力のために選ばれたものであった。(Andries et al, 2005; Stover et al, 2000)結核治療において突破口を開き、大幅に治療期間を短縮するためには、結核菌の生存に不可欠である重要な標的物に作用する化合物を特定するという差し迫った必要性があるという点で、結核の関係者たちの意見は一致している。代謝と成長率が異なる細菌のさまざまな亜集団は、感染者の体内で共存可能であるという認識が高まりつつある。代謝や宿主の免疫防御を生き延びるため細菌が使う生理的戦略と相互作用するよう、新しくより効果のある薬を合理的に設計する必要がある。その一例が、「休眠」反応に関係があると証明された酵素、イソクエン酸リアーゼ阻害剤の調査である。この酵素を抑制することができる化合物は、持続性の菌を殺すことが期待されている。しかし、現在のパイプライン上にあるほとんどの化合物は、活発に成長している菌を標的としている。そのため、殺菌作用はあるが滅菌作用はない。そのため、現在開発中の薬は治療期間を 2、3 ヶ月にまで著しく短縮するが、それらの薬は大きな成功をもたらす、あるいは治療期間を数週間、あるいは数日にまで短縮することはできないとみられる。

表 4. ストップ TB、新薬ワーキンググループの資料より作成。

化合物は構造上の新規性と作用のメカニズムを考慮に入れ、筆者が分類している。

| Discovery   |   | Preclinical  | Clinical Testing  |
|---|---|--|---|
| <b>Thiolactomycin Analogs</b><br>NIAID, NIH   | <b>Nitrofuranyl amides</b><br>NIAID, University of Tennessee  | <b>Diamine SQ 109</b><br>Sequella Inc.                   | <b>Diarylquinoline TMC207</b><br>Johnson & Johnson  |
| <b>Cell Wall Inhibitors</b><br>Colorado State University, NIAID   | <b>Nitroimidazole Analogs</b><br>NIAID, Novartis Institute for Tropical Diseases, TB Alliance, University of Auckland | <b>Dipiperidines (SQ 609)</b><br>Sequella Inc.           | <b>Gatifloxacin</b><br>OFLOTUB Consortium, Lupin NIAID TBRU, Tuberculosis Research Centre WHO TDR         |
| <b>Dihydro-lipoamide Acyltransferase Inhibitors</b><br>Cornell University, NIAID                                      | <b>Focused Screening</b><br>GlaxoSmithKline, TB Alliance  | <b>Nitroimidazo-oxazole Back-up</b><br>Otsuka            | <b>Moxifloxacin</b><br>Bayer Pharmaceuticals, CDC TBTC, Johns Hopkins University, NIAID TBRU, TB Alliance |
| <b>InhA Inhibitors</b><br>GlaxoSmithKline, TB Alliance  | <b>Picolinamide Imidazoles</b><br>NIAID, TAACF  | <b>Synthase Inhibitor FAS20013</b><br>FASgen Inc.        | <b>Nitroimidazole PA-824</b><br>Chiron Corporation, TB Alliance   |
| <b>Isocitrate Lyase Inhibitors (ICL)</b><br>GlaxoSmithKline, TB Alliance  | <b>Pleuromutilins</b><br>GlaxoSmithKline, TB Alliance   | <b>Translocase I Inhibitors</b><br>Sequella Inc., Sankyo | <b>Nitroimidazo-oxazole OPC67683</b><br>Otsuka  |
| <b>Macrolides</b><br>TB Alliance, University of Illinois at Chicago   | <b>Quinolones</b><br>KRICI/ Yonsei University, NIAID, TAACF, TB Alliance  |  | <b>Pyrrrole LL 3858</b><br>Lupin Limited  |
| <b>Methyltransferase Inhibitors</b><br>Anacor Pharmaceuticals   | <b>Screening and Target Identification</b><br>AstraZeneca   |  |   |
| <b>Natural Products Exploration</b><br>BIOTEC, California State University, ITR, NIAID, TAACF, University of Auckland |   |  |   |

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
|  | Novel compound<br>new mechanism of action     |  | Novel compound<br>old mechanism of action       |
|  | Novel compound<br>unknown mechanism of action |  | Analogs and derivatives<br>of existing compound |
|  | Screening                                     |  | No info available                               |

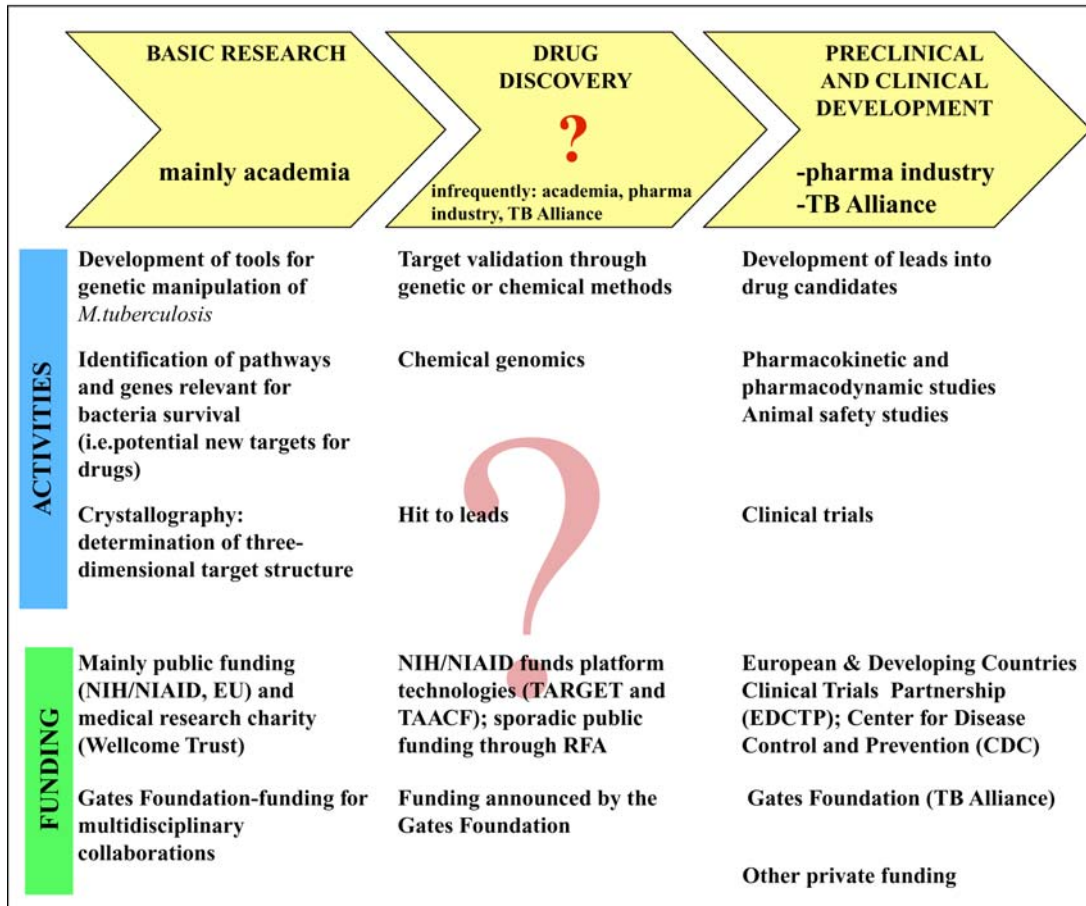
このような合理的設計の重大な障害は、ヒト組織中で生き延びる結核菌の、基礎生物学上の包括的な特性評価が不足していることである。そのため、菌の生体内での生存に関連する目的物候補の特定と検証は、まだ困難な課題である。効果的な新薬の目的物となり得る生体化学のプロセスと分子標的は不確実性が高いため、薬の研究開発全体のリスクが高まり、製薬に投資する魅力さえも減らしてしまう。ヒト型結核菌が生き延びる異なる微環境を明確に把握するために、結核菌の多様性のより優れた特性評価を早急に行う必要がある。さらに、結核菌を殺菌・除去するために薬が標的とするべき、重要な代謝プロセスについての不確実性を減少させることも早急に必要である。世界の疫病に対する大いなる挑戦イニシアチブ (<http://www.gcgh.org/subcontent.aspx?SecID=403>)の一環として、ゲイツ財団は新種の目的物の特定を目的とし、その後目的物に基づく新薬開発プログラムを実行する、持続性の分子経路に関する研究に資金援助を行っている。

2つ目の合理的な医薬品設計における重大な障害は、非常に有効な薬剤標的が不足していることである。動物モデルにおけるヒト型結核菌の成長と持続の基礎的な遺伝的特徴は、徐々に解明されている。もう1つの代謝経路、エネルギー発生、微量栄養素摂取、活性化したマクロファ-

ジ内や患者の病巣内での生存に関連するいくつかの酵素が、抗菌剤目的物として最近特定された。(Shi et al., 2005; Darwin et al., 2003; Sasseti et al., 2003; Schnappinget et al., 2003; Rachman et al., 2006)しかし、これらの目的物となり得るものの遺伝子不活性化、および科学的な不活性化を通じた検証が大幅に不足している。このため、早期の新薬開発の研究において大きな隔たりができてきている(図 4 を参照)。新しい主要な化合物のスクリーニングに利用可能な目的物の特定が、ヒト型結核菌代謝と生理機能についての新しい知識により実現されることが急務である。主な困難の 1 つは、目的物検証や遺伝性科学などの分野の研究開発に対する、持続的な資金援助を確保することである。

ゲイツ財団は最近、特に結核の新薬開発を促進することを目的とした新たなイニシアチブを発表した。(「結核薬促進」イニシアチブ、the “TB drug accelarator” initiative) これらの重要な貢献を認めつつも、このような広範囲かつ重要な公衆衛生の問題に敏速に取り組むために、ゲイツ財団単独の努力で十分かどうかは疑問視されなければならない。さらに大規模な公的機関のリーダーシップが必要である。

図 4. 校結核薬の創薬と開発における主な活動



あらゆる初期段階の試みがなされた今、新たな取り組みが必要とされる

PDP モデルは、結核やその他の顧みられない病気の研究開発大きく貢献している。(Moran et al., 2005)主に他の適応症に既に使用された既存薬の検査と改良を行い、そうしなければ業界からの出資不足により研究への出資が行われない既存薬の手掛りの研究を、臨床前開発と臨床開発へ推し進めているのである。改善された治療が緊急に求められているため、開発重視のポートフォリオを取り入れるという戦略が、おそらく理にかなった短期展望となっている。重要な疑問は、この戦略が長期的に見て成功を収めるかどうかである。ほとんどの「簡単な仕事」は既に行われており、本当の飛躍的進歩を遂げるには新しい化合物と目的物を特定するための早期段階での新薬開発研究の強化が必要である。資金の大部分を公的資金援助に依存している、開発重視型のトランスレーショナル・リサーチの豊かな背景なしでは、長期展望の面で、PDP モデ

ルは失敗することになる。結核治療薬開発における製薬会社による新たに歓迎される取り組みは今のところまだ非常に少なく、コスト面でのリスクを避けたがる姿勢をとっている。

注目に値するその他の点は、現在開発中の化合物の開発プロセスにおける合理的なアプローチの不足である。今のところ、思わぬ発見を見出す才能だけが頼りという状態である。市場重視の医薬品業界においては、ゲノム技術、ハイスループット・スクリーニング、X線結晶学の進歩が、感染性微生物の理解と合理的な医薬品設計へのアプローチの両方を促進している。新薬開発パイプラインが依然として真の展望に満ちているものならば、これらの技術は早急かつ包括的に顧みられない病気の研究に適用されるべきである。顧みられない病気のための初期段階での新薬の研究開発に対する投資を医薬品業界が渋っている。これにより、基礎科学の知識を新種の目的物と改善された治療に向けた新しい取り組みに変えるという、差し迫った必要性が満たされないままとなっている。多国籍の製薬業界にとって興味を起こさせる市場ではない結核のような病気の薬に関しては、学会と製薬業界が新薬開発において従来果たしてきた役割の再考が必要である。トランスレーショナル・リサーチと合理的な医薬品設計の実施における公的部門の適切な取り組みがなければ、急速な進歩は大きく妨げられるだろう。