治療薬

シリーズ(31)

寄生虫病・熱帯病治療薬①

寄生虫病・熱帯病治療薬開発の現状

草野 正弘

要約：マラリア治療薬はアーテミシニンおよびその誘導体との配合剤の出現により大きく進歩した。しかし、配合剤であっても今後耐性化しない保証はなく、新しいクラスの薬剤の開発が行われている。日本でも岡山大学を中心に新しい薬剤が臨床試験開始寸前の段階にある。一方マラリアワクチンの開発は近年非常に盛んになってきており臨床試験実施中のものが20近く存在する。この領域でも大阪大学微生物研究所で開発されたワクチンが大規模臨床試験の準備中である。しかし抗マラリア薬以外ではリーシュマニア症に対するシタマキンのみが新規化合物として有望である。

はじめに

現在日本で承認されている寄生虫病薬・熱帯病治療薬は非常に少なく、またその中の多くは医薬品そのものは承認されているが、効能・効果として認められていない。現在保険診療で使用できるのはマラリアに対して、塩酸キニーネ、メフロキン、スルファドキシニ + ピリメタミンの3剤と、消化管寄生虫薬としてブラジカンテル、メベンダゾール、アルベンダゾール、イベルメクチン、ピランテルパモ酸の5剤のみである。元来日本では本領域で使用できる医薬品は少なく、1980年に厚生省研究事業として「輸入熱帯病の薬物治療に関する研究班」(班長：田中寛)が発足し、国内未承認薬15種類の薬剤の輸入を開始した。この研究班は現在ヒューマンサイエンス振興財団・政策創薬総合研究事業「熱帯病治療薬研究班」として引き継がれており、19種類の薬剤を保管している。また研究班が扱う輸入薬の適正使用のため1983年に「輸入寄生虫病薬物治療の手引き(初版)」が作成され、3年ごとに改定されてきている。

一方、世界では毎年5億人がマラリアに感染し、約

200万人が死亡している。欧米の製薬企業を中心に抗マラリア薬・ワクチンの研究開発が進んでいる。国内でも岡山大学などで新規の抗マラリア薬の研究が着々と進んでおり、1日も早い実用化が待たれる。

しかしながら、その他の寄生虫薬についてはリーシュマニア症の治療薬を除いては特に見るべきものが無い。

以下抗マラリア薬・ワクチン、寄生虫薬について述べる。

1. これまでの抗マラリア薬および現状

マラリアの耐性化と抗マラリア薬の進歩

最初のマラリア治療薬として、キニーネが1600年代にヨーロッパにて使用されていたが、第2次大戦時にキニーネの原材料植物のキナの入手が困難になった米国でキニーネの構造をヒントにクロロキンが合成されマラリアに使用されていた。しかし1970年頃からクロロキンに対する耐性を示す熱帯熱マラリアが出現しその有用性が低下して来た。そのためクロロキンのキノリン構造をヒントに、プリマキン、メフロキンが開発された。しかし近年クロロキンのみならず、プリマキン、メフロキンに対する耐性を示す多剤耐性マラリアの出現が見られるようになってきた。

次に抗マラリア薬として登場したのがアーテミシニンとその誘導体である。アーテミシニンは1971年にチンハオス(*Artemisia annua* L, 標準和名クソニンジン)から単離された。このチンハオスは中国では2000年前から知られており、従来の抗マラリア薬と全く構造が異なるものである(1)。(図1)

熱帯熱マラリアに対するチンハオス単独、メフロキン + pyrimethamine-sulfadoxine, メフロキン + チンハオス, メフロキン + pyrimethamine-sulfadoxine + チンハオスの4群のヒトでの臨床比較試験が1982年

キーワード：マラリア, 熱帯病薬, アーテミシニン

メディサイエンスプランニング(〒812-0025 福岡市博多区店屋町5-18)

e-mail: masahiro.kusano@mpi-cro.jp 原稿受領日: 2008年6月24日, 依頼原稿

Title: Current situation in the development of therapies for parasitic and tropical diseases.

Author: Masahiro Kusano

図1 ア－テミシニンとその誘導体

から1984年に実施されチンハオスの有用性が確認された(2)。これらア－テミシニンおよびその誘導体について経口剤、注射剤、坐剤など種々の剤型が販売されているが、現在WHOはこれらの単独使用を避け、他の抗マラリア薬との併用療法（Artemisinin-based combination therapy 以下ACTと略）を推奨している(3)。

これらの併用療法とその薬剤名を表1に示した。

しかし、WHOの試算によるとACTは1億3000万セット必要であり、これに対するチンハオスの供給が不足しつつあり、従来栽培していた中国、ベトナムに加え新たにケニア、タンザニアでもチンハオスの栽培が始められている。

2. 抗マラリア薬の開発状況

1) ACT 配合剤

①ア－テメター／ルメファントリン（Coartem）

WHOの勧告以降急速に使用量が増えてきている。ノバルティスではそのため生産設備の増大を行い、生産性が向上し提供価格を2008年4月より20%下げることが出来た。また本剤の錠剤をすりつぶして服用す

ると極めて苦くそのため現在小児用にシロップ剤が開発中で、臨床試験は既に昨年に終了している。

②ア－テスネート／アモジアキン（Coarsucam）

サノフィアベンティスとDrugs for Neglected Diseases initiative（以下DNDiと略）との共同により開発された2層錠である。新生児から13歳までは1日1錠を3日間、14歳以上および成人では1日2錠3日間服用する。熱帯熱マラリア患者941名に対しCoartemを対照に本剤の比較試験が実施され、本剤95.2%、Coartem95.5%の有効性を示した(4)。

③ア－テスネート／メフロキン

東南アジア、南米で良く使用されている組合せでスイスMepha社のコンビネーションパッケージがあるが、配合剤がBrazilian public pharmaceutical company, FiocruzとDNDiの共同で開発された。年齢により1日1～2錠を3日間服用する。2008年の4月にブラジルで承認された(5)。

④ア－テスネート／クロルプログアニル／ダブソン

3剤の合剤でCoartemとの比較試験がアフリカで実施された。1372例に投与され有効性は本剤が94%、Coartemが97%であったが、G6PD欠損患者で貧血が見られ、サハラ以南のアフリカではG6PD欠損者が10～25%存在することからGSKは開発を断念した。また同様の理由でクロルプログアニル／ダブソンの配合剤であるLapdapの販売が中止された(6)。

⑤ジヒドロア－テミシニン／ピペラキン（Artekin）

Sigma-Tau社、Chongqing Holley, Medicines for Malaria Venture、Oxford大学との共同開発で薬物動態試験や、ア－テスネート＋メフロキンとの比較試験が行われ、同等の治癒率が報告されている(7)。ヨーロッパ、USAではオーファンドラッグに指定されており、Eurartesimの販売名で2008年中に承認取得予定である。

2) 新規抗マラリア薬

現在抗マラリア薬の特許出願が最も多い製薬会社はグラクソ・スミスクラインの53で圧倒的に他を引き

表1 WHOにより推奨されるACT

併用薬剤	配合剤の販売名（販売会社）
artemether/lumefantrine	Coartem（Novartis）
artesunate + amodiaquine	Coarsucam（sanofi aventis）
artesunate + sulfadoxine/pyrimethamine (in areas where SP efficacy remains high)	sulfadoxine/pyrimethamine : Fansidar（Roche）
amodiaquine + sulfadoxine/pyrimethamine (in areas where efficacy of both drugs remains high)	sulfadoxine/pyrimethamine : Fansidar（Roche）
artesunate + mefloquine, an additional recommended combination treatment which is reserved for areas of low transmission	ASMQ（Fiocruz）

図2 新規抗マラリア薬

離している。上位の会社は sanofi-abentis, Roche などのヨーロッパの会社である。日本からは武田が4つの出願を行っている(8)。International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations の Status Report(2 November 2007)によると現在臨床試験中の新規抗マラリア薬はタフェノキン (GSK), RBx11160 (Ranbaxy), Thazolium (サノフィ・アベンティス), フェロキン (サノフィ・アベンティス) の4剤である。以下それぞれを紹介する。

①タフェノキン

構造式を図2に示す。現在までに報告されている臨床試験結果では、クロロキン、プリマキンで治癒しなかった3日熱マラリア患者27名に本剤を1日200 mg 3日間投与したところ26名で治癒が見られた(96.3%)。無効であった1例では本剤の血中濃度が十分に上昇していなかった(9)。

②RBx11160

アーテミスニンからヒントを得、全合成の化合物である。作用機序はアーテミスニンと同様である。Roche からインドの Ranbaxy に開発が引き継がれ、現在第1相試験が終了したところである(10)。

③Thazolium

新しいクラスの抗マラリア薬であるが臨床データはまだ発表されていない。

④フェロキン

図2に示した通りのFeを含むクロロキンの誘導体でクロロキン耐性の熱帯熱マラリアに対し *in vitro* で効果が見られた。NIH の ClinicalTrials.gov によると2007年10月から熱帯熱マラリアを対象にフェロキン+アーテスネートとアモジアキン+アーテスネートとの比較試験が開始された。

3) 国内開発の抗マラリア薬

①N-251

岡山大学の綿矢有佑、金恵淑らはアーテミスニンの特異な構造に着目し新規環状過酸化抗マラリア薬

図3 N-251

N-251を見出した。(図3)本化合物はアーテミスニンと異なり不斉炭素を持たないため安価に合成でき、抗マラリア薬としての利点を持っている。またクロロキン耐性の熱帯熱マラリアに対しても有効である。現在毒性試験、薬理試験、動物での薬物動態試験がほぼ終了し、経口あるいは注射剤としての可能性が示唆されている。まもなく臨床試験が開始される段階にあり大いに期待される薬剤である(11, 12)。

一方、高須清誠は共役型カチオンが原虫生体膜を容易に通過し、負に帯電した原虫固有の細胞小器官に選択的に集積することに着目し、ロダシアニン色素を候補物質として phenooxazinium 塩を合成した。In vivo での抗マラリア作用の検討から MKH-57 に到達した(13, 14)。

4) 抗マラリアワクチンの開発状況

近年マラリアワクチンの臨床試験は急速に盛んになり、NIH の ClinicalTrials.gov によると現在20近くのワクチンについて80近い臨床試験が行われている。この中で最も進んでいるのが、グラクソ・スミスクライン社の RTS,S/AS02D であり、現在第2相試験中で安全性の検討が行われている。モザンビークで実施された幼児を対象とした第1/2相試験ではワクチンの有効性は65.9%でフォローアップ期間まで含めた安全性では105例中31例に重篤有害事象が見られたが、対照群のHBVワクチン投与群と有意な差はなかった(15)。

国内に目を移すと大阪大学微生物研究所の堀井俊宏がマラリア原虫のSERA (Serine Repeat Antigen) 抗原分子に着目して、開発を進めている。堀井はSERA

分子の中でも N-末端ドメインに対する抗体がマラリア原虫の増殖を阻害することを見出し、ウガンダのマラリア高度流行地にて疫学調査を行い小児の血中マラリア原虫率と抗 SERA-IgG3 抗体価に負の相関を見出した。そこで SERA 抗原の N-末端ドメインを改変した組み換え SE36 タンパク質を大腸菌で発現させた SE36 マラリアワクチンを生産した。ヒトでの第 1 相試験では 9 名の実薬投与群において、5 名の対照群に比し 3 回の投与で著明に抗体価の上昇が見られた(16)。

今後出来るだけ早いマラリア流行地での大規模臨床試験の開始が待たれる。

5) その他の寄生虫薬

現在国内で承認されている寄生虫薬はブラジカンテルなど 5 剤のみで、また保険上の適応症が限られており、多くの寄生虫症の治療に難渋しているのが現状である。また国内では医師主導治験、未承認薬使用問題検討会議においてもこれら寄生虫薬は取り上げられていない。したがって国内での開発は皆無である。海外においてもマラリアを除く寄生虫薬の開発は非常に少なく、DNDi を中心に開発が行われている。現在実施中の試験としてはリーシュマニア症に対するシタマキン (WR6026) とアフリカトリパノソーマ症 (睡眠病) に対する Nifurtimox と Eflornithine の併用療法が注目される程度である。

リーシュマニア症は南米、アフリカに分布する *Leishmania* 原虫による感染症でサシチョウバエが媒介者である。感染後、発熱、悪寒、全身倦怠感が見られ、皮膚に皮疹が見られやがて潰瘍となる疾患で内蔵型、皮膚型、粘膜皮膚型に大別される。国内でもまれに輸入感染症として報告されている。シタマキンはグラクソスミスクライン社によって開発された化合物で、現在第 2 相試験中である。インドおよびケニアでそれぞれ用量設定試験が行われた。インドでは 1.5 mg ~ 2.5 mg/kg/day の 28 日間投与、ケニアでは 1.75 ~ 3.0 mg/kg/day 投与で実施されたが、治癒率は 80% から 100% で投与群間で有意な差は見られなかった。副作用としては吐き気、消化不良、チアノーゼ、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎などが見られた(17, 18)。

アフリカトリパノソーマ症はサハラ以南のアフリカに見られ、ツェツェバエにより媒介される原虫感染症であり、約 2 百万人に感染が見られ、毎年新しく 50,000 ~ 70,000 人が感染している。原虫の種類により病態に違いはあるが、いずれも刺咬部位の皮膚病変

に始まり、多彩な中枢神経症状が出現し、昏睡から死亡にいたる疾患である。現在本疾患に対してニフロチモックス (バイエル) とエフロールニチン (サノフィ・アベンティス) との併用試験がコンゴで実施された。ニフロチモックス (15 mg/kg/day 経口 10 日間) + エフロールニチン (400 mg/kg/day 静注 7 日間) とエフロールニチン単独 (400 mg/kg/day 静注 14 日間) が比較された。治癒率は前者が 96.2%, 後者が 94.1% で、この併用療法が第 1 選択治療法と成り得る可能性を示唆した(19)。

デング熱は熱帯シマカによって媒介される疾患で東南アジアを中心に発生し、全世界で年間 1 億人近くが感染し、国内でも毎年 50 例近くが輸入感染症として報告されている。しかし、この治療薬はノバルティスの熱帯病研究所などが開発を行っているが、臨床試験のステージに入っている化合物は無い。

3. 今後の課題

寄生虫症、熱帯病は開発途上国の疾患であり、それらの薬剤は安価で提供する必要がある。従って利潤が期待できず、多くの企業はその開発に積極的でない。しかしマラリアの耐性化に備え、新しい作用機序を有する薬剤の開発も待たれるところである。現在日本発の有望な薬剤があり、これらの臨床試験を実施するため政府の援助が待たれる。これを途上国援助と捉え、ODA の一環として是非取り組んで欲しい。

文 献

- 1) 海老沢功 . 日本薬剤師会雑誌 . 1998;50:1831-1835.
- 2) Guoqiao Li. Lancet. 1984;15:1360-1361.
- 3) WHO. Guidelines for the treatment of malaria. 2006.
- 4) Olliaro PL, et al. Am J Trop Med Hyg. 2006;75 Suppl 5.
- 5) Health Surveillance Secretary, Brazilian Ministry of Health. Implementation of the new treatment for *P. falciparum*. Brasilia, Brazil; Brazilian Ministry of Health, 2008.
- 6) GlaxoSmithKline. Update on GSK's Malaria Treatment: DacartTM and LapdapTM. News Release. 29 Feb 2008.
- 7) Janssens B, et al. Trop Med Int Health. 2007;12:251-259.
- 8) 伊藤萬里, 他 . アジア経済 . 2004;45:80-112.
- 9) Kitchener S, et al. Am J Trop Med Hyg. 2007;76(3):494-496.
- 10) Uhlemann AC, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2008;Feb: 667-678.
- 11) Kim HS, et al. J Med Chem. 2001;44:2357-2361.
- 12) 小道由香, 他 . 第 77 回日本寄生虫学会大会抄録集 . 2008;71.
- 13) Pudhom K, et al. Bioorg Med Chem. 2006;14:8550-8563.
- 14) Takasu K, et al. J Med Chem. 2007;50:2281-2284.
- 15) Aponte JJ, et al. Lancet. 2007;370:1543-1551.
- 16) 堀井俊宏 . 学術月報 . 2007;07-04:217-223.
- 17) Jha TK, et al. Am J Trop Med Hyg. 2005;73(6):1005-1011.
- 18) Wasunna MK, et al. Am J Trop Med Hyg. 2005;73(5):871-876.
- 19) Priotto G, et al. Clin Infect Dis. 2007;45(11):1435-1442.