

# NTDs 治療薬の開発と提供：製薬企業としての取り組み

Development of and access to NTD medicines — Efforts as a pharmaceutical company —

浅田 誠

Makoto Asada

エーザイ株式会社 エーザイプロダクトクリエーション本部 チーフインノベーションオフィサーグループ  
CINO group, Product Creation Headquarters, Eisai Product Creation Systems, Eisai Co., Ltd

浅田 誠 (あさだ まこと) 理学博士

エーザイ株式会社 エーザイプロダクトクリエーション本部  
チーフインノベーションオフィサーグループ

[主たる専門領域] 抗がん剤など創薬研究, 熱帯病・感染症の研究推進



## 1. 製薬企業としての取り組み

熱帯病はその蔓延地域が発展途上国と重なり、その制圧のための新薬を開発するにしても、患者にとってアクセス可能な価格では新薬開発のコストが賄えないことから、結局治療薬が提供されない、顧みられない病気といわれてきました。しかし近年、人道的・経済的・感染地域拡大阻止等の観点から、様々な支援・協力の枠組みが形成されつつあり、もちろん、製薬企業の積極的な貢献も期待されてきているところです。そこで今日は弊社の熱帯病に対する取り組みをいくつか紹介させていただきます。

一口に製薬企業の積極的な貢献、といっても、やはりNTDs (Neglected Tropical Diseases) の場合、単独の企業でできることは限られてきます。弊社の場合、DNDi (Drugs for Neglected Diseases initiative) がPDP (Product Development Partnerships: 医薬品開発パートナーシップ) として、この化合物はNTDsに有効じゃないですか、あるいはその治験の実施を任せてください、というようにいろいろと提案してくださったのがNTDsに取り組むきっかけでした。例えば、弊社の化合物がシャーガス病に有効かもしれないということで、現

と一緒に取り組ませていただいております、その状況について本日前半部分で報告させていただきます。

## 2. シャーガス病の経過と従来の治療薬

シャーガス病ですが、2013年に日本でシャーガス病の患者が献血した血液が輸血に使用されていたと大騒ぎになったことがありました。日本では非常に稀な病気ですが、アメリカ大陸においては最大の寄生虫病であり、世界における感染性心筋炎の最大の病因とされています。原因はTrypanosoma cruzi (以下、T. cruzi) という原虫の寄生です。サシガメという昆虫が媒介し、感染直後の急性期(約2カ月)には発熱や浮腫、皮膚症状がでますが、その後無症候の慢性期が10年以上続き、その約30%の患者が心臓の障害を主要因として突然亡くなるという経過をたどります。子どもの頃に感染してちょうど働き盛りになった頃に亡くなるということで、労働力の面からも非常に問題があります。主に中南米の20カ国以上が蔓延地域で、500万人以上の感染者がいると推定され、1億人が感染地域に居住しているとされます。また、近年、この地域からの移住民に伴い、非蔓延地域にも病気が拡散しています。

治療法としては、半世紀(1960年代後半から

1970年代)も前に使われ始めた nifurtimox と benzimidazole (以下, BZN) の2剤が未だに唯一の治療薬ですが, 安全性, 忍容性に問題があり, 患者にとってはニーズが満たされているとはいえません。ただ, これらの薬は罹患した直後に服薬すると有効性が高く, 特に始めて罹患する小児期に服用することが期待されますが, BZNの小児用の製剤ができたのですら, 2011年末にDNDiにより開発された製品がはじめて, という状況でした。患者の多くが貧しく, 開発費に見合う価格では薬を購入していただけないので, どこの製薬企業も新薬を開発してこなかった, いわゆる顧みられない病気なのです。

### 3. DNDiとの共同開発

弊社の化合物に ravuconazole という, いわゆるアゾール系抗真菌剤に属する化合物がありますが, アゾール系抗真菌剤がシャーガスの原因原虫である *T. cruzi* によく効くことが20年ほど前から報告されています。その作用機序について, 以下説明します。

ステロール生合成系はすべての真核生物において重要ですが, その最終生成物は生物種によって異なり, 哺乳類ではコレステロールです。一方, シャーガス病の原因原虫である *T. cruzi* ではエルゴステロールであり, それは真菌と同じです。即ち, *T. cruzi* と真菌は, 類似したステロール生合成酵素を必要としております。これらの酵素に対する阻害剤は複数ありますが, 中でも, C14-demethylase を阻害するアゾール系抗真菌剤は, エルゴステロールの生合成を強力に阻害します<sup>\*1</sup>。このように, アゾール系抗真菌剤がシャーガス病に転用できる可能性は既に1990年代後半より報告されていました<sup>\*2</sup>。

実際, 弊社の ravuconazole を用いて *T. cruzi* 感

染マウスでその効果を検討した Dr. Urbina の論文によると, ravuconazole は既存薬の BZN とほぼ同等の効果を示しておりました。ただし, ある *T. cruzi* の株に対しては, BZN より若干劣っておりましたが, ravuconazole はマウスでの血中半減期が4-5時間と短く, 十分な薬効が発現していない可能性があること, その一方でヒトでの半減期は数日(7-10日)に及ぶことなどから, ヒトでの治療効果の検討が期待されておりました<sup>\*3</sup>。

こうしたデータをもとに, DNDi からシャーガス病に対する治療薬の共同開発の提案を頂き, 2009年にDNDiと弊社の間で共同開発契約が締結されました。

### 4. シャーガス病治療薬の治験の開始

ただ, 実際には物性の観点から, ravuconazole の prodrug である phosphonoxymethyl ether 体 (モノリジン塩) である, E1224 (fosravuconazole) を投与しています。E1224 は水溶性が非常に高く, それに伴い, 生体利用率も非常に高い化合物となっています (Fig. 1)。

このシャーガス病に対する治験以前に, 弊社が行っていた Phase I の結果から, E1224 は血中では速やかに活性体である ravuconazole に変換すること, その ravuconazole の血中半減期は非常に長く, 週1回投与でも十分な血中濃度が維持できることが分かっていました。また, 抗真菌剤を旨とした治験の結果から, 優れた抗真菌活性と安全性が確認されており, その投与量とスケジュールを参考にシャーガス病の治験計画を立てています。

以上のような経緯のもと, シャーガス病の POC (proof of concept) 試験を2011年より開始しました (Fig. 2)。

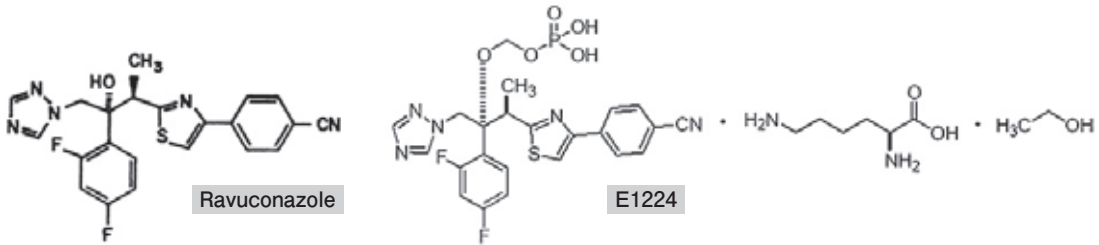
対象は, シャーガス病の急性期は過ぎて無症状

<sup>\*1</sup> Hankins EG, et al. *Mol Biochem Parasitol*. 2005; 144: 68-75.

<sup>\*2</sup> Urbina JA, et al. *Science*. 1996; 273: 969-71.

<sup>\*3</sup> Urbina JA, et al. *Int J Antimicrob Agents*. 2003; 21: 27-38.

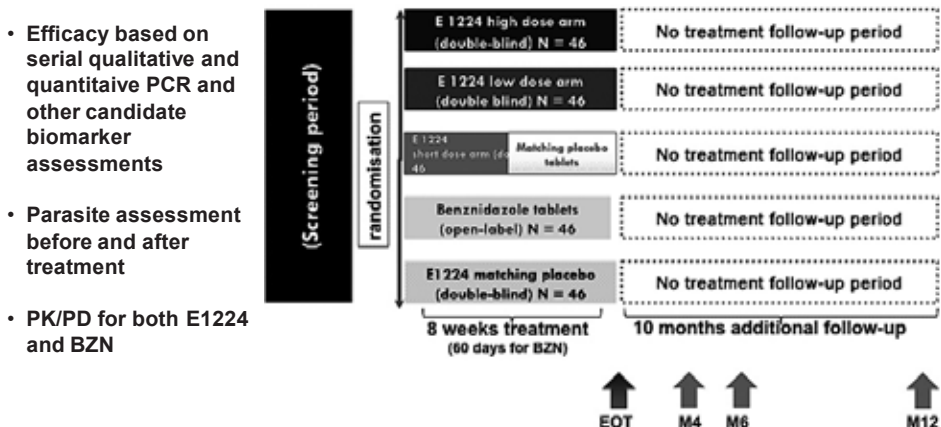
Fig. 1 E1224 (ravuconazole prodrug) product profile



- Water-soluble monolysine salt of a phosphonomethyl ether of ravuconazole
- Rapid conversion to ravuconazole (within seconds)
- Available in both IV and PO formulations
- Phase 1 data: Liver enzyme elevations were not seen with total loading doses of less than 2,400 mg or given as 400 mg per week for 12 weeks.
- Long plasma half life of ravuconazole (about 7 to 10 days)
- Phase 2 trials of ravuconazole showed efficacy in treating mucosal *Candida* infections and onychomycosis in humans

Fig. 2 E1224 Phase II 試験デザイン

- Target population: Adult patients (18-50y) with **chronic indeterminate Chagas disease**
- General Objective: To determine whether each of **three different dosing regimens of E1224** is efficacious and safe in clearing *T. cruzi* in comparison to placebo
  - ✓ Low Dose: 200 mg qd x 3 days (Day 1-3), 200 mg weekly x 7 weeks (starting from Day 8)
  - ✓ High Dose: 400 mg qd x 3 days (Day 1-3), 400 mg weekly x 7 weeks (starting from Day 8)
  - ✓ Short Dose: 400 mg qd x 3 days (Day 1-3), 400 mg weekly x 3 weeks (starting from Day 8)
  - ✓ Placebo: E1224 matched placebo tablets
  - ✓ Benznidazole: 5 mg/kg/day divided in two daily doses, for 60 days (as active control)
- Study sites: Plataforma de Atención Integral a Pacientes con Chagas (Cochabamba/Tarija); Universidad Mayor de San Simon, Cochabamba, **Bolivia**; Universidad Autonoma Juan Misael Saracho
- PI: Drs. Faustino Torrico and Joaquim Gascón



期にある成人で、かつ事前のスクリーニングにおいて、PCR (polymerase chain reaction) により T. cruzi の感染が確認できる方としました。約 200 名をプラセボ、E1224 の高・低用量及び短期間投与の 3 群、陽性対照として既存薬の BZN 群の 5 アームにランダム化しました。

### 5. ボリビアでの治験の実施

治験はボリビアで行いました。ボリビアは南米の中央ぐらいいある国で、シャーガス病の罹患率が南米の中で一番高い国です。実は T. cruzi は、亜種が 6 種類あり、いろいろな亜種がボリビアに混在していて、亜種による薬剤の感受性を検討するのに適切と思われました。また、シャーガス病の集中治療施設がボリビアにあり、そこに専門の先生方がいるということで、コチャバンパとタリハの 2 か所にサイトをオープンして、治験を実施しました。

治験の管理は DNDi が行い、弊社は E1224 製剤を無償で提供しました。POC 試験のデザインを図に示します (Fig. 2)。BZN は標準治療の 2 カ月間投与、E1224 も 2 カ月ですが、低用量と高用量の 2 グループがあり、また高用量を 1 カ月で投与終

了するグループとに分けています。結果判定の主要判定項目は、投与終了直後 (投与開始 2 カ月後) の、患者の血液の PCR 法による T. cruzi の駆除率です。その後、4 カ月目、6 カ月目、12 カ月目と PCR の測定を行い、効果の持続についてフォローしました。

560 例をスクリーニングしましたが、PCR で測れないような検出限界ぎりぎりの患者も多く、実際にランダム化できたのは 231 例となりました。治験期間中、いわゆる副作用等で 7 名、約 3% の方は脱落されましたが、その他の患者はずっと続けて、最後の 12 カ月目までフォローできました。

### 6. シャーガス病治療薬治験の結果

Fig. 3 に試験の結果を示しています。上段は、投与終了直後の end of treatment の時点での、T. cruzi が駆除できた率です。この駆除率が主要評価項目でしたが、それで見ると、プラセボ群で 25% が PCR 評価で寄生虫ネガティブと判定され、一方、E1224 群、BZN 群は 75% から 91% が PCR ネガティブであり、明確な薬効が示されました。

ただし下段の、投与開始から 12 カ月、即ち投与終了から 10 カ月後の効果維持の程度をみると、

Fig. 3 Efficacy results: Assessment by PCR at D65 and 12 months

| <b>Day 65 (EOT)</b>              |         |       | Placebo<br>(N=47) | LD<br>(N=48) | SD<br>(N=46) | HD<br>(N=45) | BZN<br>(N=45) | All<br>(N=231) |
|----------------------------------|---------|-------|-------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|----------------|
| <b>Parasite clearance At D65</b> | N       |       | 47                | 48           | 46           | 45           | 45            | 231            |
|                                  | Missing |       | 0                 | 0            | 0            | 0            | 0             | 0              |
|                                  | No      | n (%) | 35 (74.5)         | 5 (10.4)     | 5 (10.9)     | 11 (24.4)    | 4 (8.9)       | 60 (26.0)      |
|                                  | Yes     | n (%) | 12 (25.5)         | 43 (89.6)    | 41 (89.1)    | 34 (75.6)    | 41 (91.1)     | 171 (74.0)     |

| <b>12 Month Follow-up</b>               |     |       | Placebo<br>(N=47) | LD<br>(N=48) | SD<br>(N=46) | HD<br>(N=45) | BZN<br>(N=45) | All<br>(N=231) |
|---|-----|-------|-------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|----------------|
| <b>Sustained clearance At 12 months</b> | No  | n (%) | 43 (91.5)         | 44 (91.7)    | 41 (89.1)    | 32 (71.1)    | 8 (19.0)      | 168 (72.7)     |
|   | Yes | n (%) | 4 (8.5)           | 4 (8.3)      | 5 (10.9)     | 13 (28.9)    | 37 (81.0)     | 63 (27.3)      |

- Significant difference at EOT for all comparisons vs. placebo (p < .001)
- Significant difference (one-sided) (p < 0.025) for the comparison of HD arm vs. placebo and BZN arm vs. placebo for sustained response at 12 months

プラセボ群は寄生虫ネガティブが8.5%であったのに対し、BZN群では81%で駆除効果が維持されていました。これに対して、E1224群は、高用量群のみ、かろうじて29%で駆除効果が維持されていたものの、低用量群、短期間投与群ではプラセボと同程度までに寄生虫の存在が検出されました。

ちなみに、PCRの変化を経時的に見てみると、プラセボに対して、実薬群は投与直後より寄生虫の減少が見られ、1カ月では検出限界以下になっております。2カ月の投与終了時点を経て、4カ月の時点では、E1224群はいずれも次第にPCRがポジティブのものが增加してきており、12カ月では、高用量群以外はプラセボと有意差ないレベルまで戻ってしまいました。一方、BZN群はPCRネガティブの状態が長期に維持されている

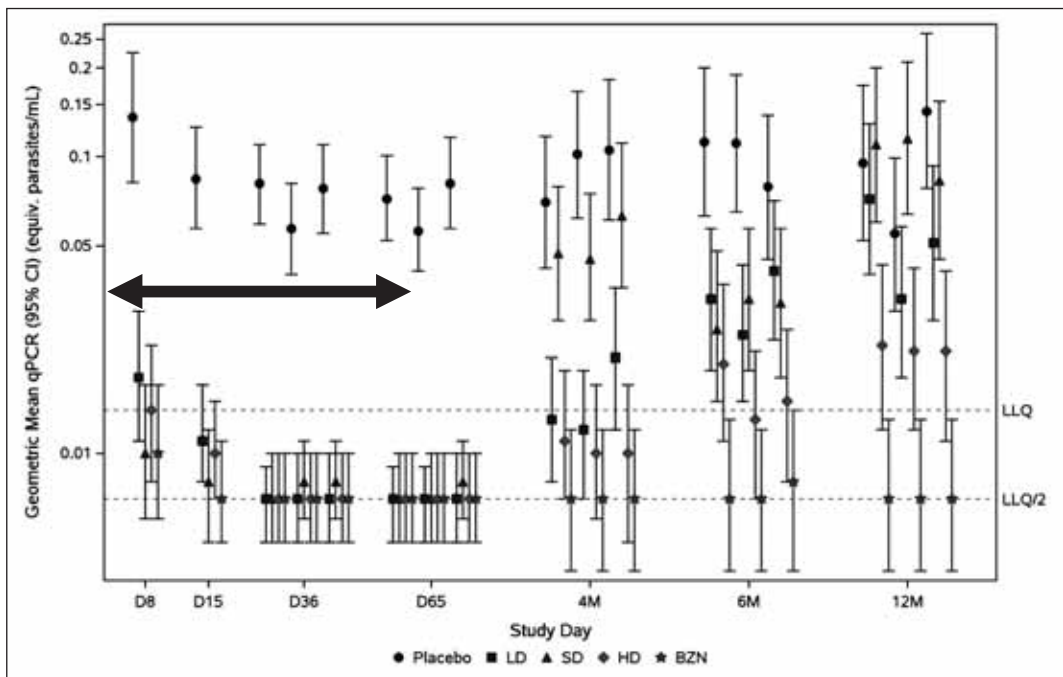
ことが分かります (Fig. 4)。

実はこのE1224の治験とほぼ同時期に、posaconazoleというアゾール系抗真菌剤を用いて、同じようにシャーガス病における効果が検討されていましたが、同じような結果となったとのことです\*4。

安全性については、薬剤起因性の副作用により投与中止に至った例は、E1224の高投与量群でトランスアミナーゼ上昇により11%、BZN投与群でも肝の毒性がありましたが、この薬剤によく知られている薬物過敏反応も含めて9%となっております。その他の頻度の高かった副作用として、BZNでは良く知られた副作用が診られています。

以上のように、E1224の単剤の試験では、E1224が投与期間中は寄生虫の増殖を抑制してい

Fig. 4 qPCR repeated measure analysis



#### Stepwise Cox model - time to first relapse

- Increased hazard of relapse with treatment group (placebo vs. LD and SD) and higher quantitative PCR at baseline (1.10 [1.03, 1.16])
- Decreased hazard of relapse with HD E1224 (0.60 [0.26, 1.37]) and BZN (0.06 [0.02, 0.21])

\*4 Molina I, et al. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1899-908.

るものの、投与終了後は再増殖が始まり、単剤の短期間治療では長期的な寄生虫駆除には至らないことが示されました。

しかし、一方で、既存薬であるBZN投与により、これまでに知られているように、様々な副作用が2カ月の投与期間中に順次顕われ、毒性が蓄積的に表面化することを経験しました。

従来、BZNのシャーガス病における至適投与方法は詳しく検討されておらず、固定された2カ月間投与がスタンダードとなっておりますが、BZNの用量や投与期間を減らせば、毒性が軽減される可能性もあります。その一方で、薬効を保つ、あるいは出現してくる薬剤耐性を抑制するために、作用機序や毒性の種類が異なるアゾール系抗真菌剤を併用することも検討すべき課題と思われれます。

現在、E1224とBZNの併用効果を調べるための治験を計画しており、また、この試験に関しては後述のGHIT Fundの援助をいただけることになり、大変感謝致しております。

## 7. エーザイとしてのNTDsに対する取り組み

顧みられない病気、あるいは顧みられない患者に、製薬企業として何ができるかということで、弊社の Access to Medicines Initiatives という、取り組みについて紹介させていただきます。

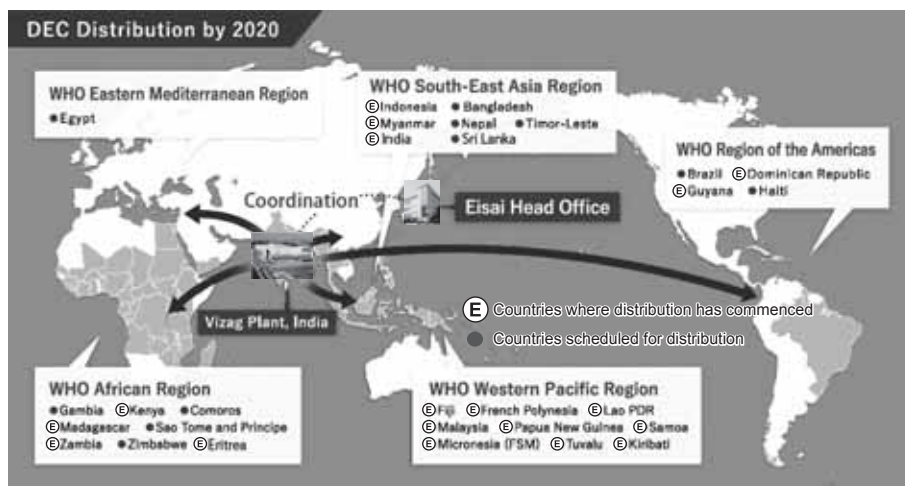
これまでに17種の熱帯病がWHOによりNTDsとして指定されており、また、貧困地域を中心に毎年数十～百数十万人が死亡している3大感染症(HIV/AIDS、結核、マラリア)も含めて、これらの制圧のために様々な取り組みがなされています。中でも後述のロンドン宣言では10のNTDsを2020年までに制圧することを目標に掲げています。その中で、シャーガス病よりも更に多くの患者数(1億2千万)、蔓延地域居住人口(13億)を持つ、Lymphatic Filariasis(リンパ系フィラリア症)への弊社の取り組みを紹介します。

WHO(世界保健機関)がリンパ系フィラリア症

Fig. 5 Commitment to WHO's global programme to eliminate lymphatic filariasis  
New Eisai products supplied free of charge

- Eisai's DEC tablets obtained prequalification from WHO in August 2013, the first Neglected Tropical Disease treatment to receive prequalification in the world
- DEC tablet provision commenced from our Vizag plant in October 2013

**Distribution status: 236 million tablets for 18 countries** as of Jan., 2015



を2020年までに制圧するという宣言を行いました。がそれには3つの薬が必要です。アルベンダゾールとイベルメクチンは供給する製薬会社がありましたが、残りのジエチルカルバマジン (DEC) は、高品質な製品が世界的に供給不足でした。そこで、WHOのMargaret Chan事務総長から弊社に依頼があり、2020年までの間に22億錠を無償で提供することに合意しました。

しかしそのためには単に作るだけではなく、品質がWHOの要求する高い基準に適合しているとWHOに認めてもらう必要があります。生物学的同等性試験を実施し、申請書類提出、製造所査察など一連の手続きを経て、それでも10カ月という非常に短期間でWHOから事前認定 (Prequalification) をいただきました。今、パイザッグというインドの弊社の工場で作っておりまして、これまでに2.4億錠を18カ国に配布しています (Fig. 5)。

さて、弊社がこのような取り組みを行う中、NTDs制圧のための世界的な官民パートナーシップが形成され、2012年1月にロンドンにおいて宣言が行われました (London宣言)。

先述のように2020年までに10のNTDsを制圧する、という宣言で、その発足当初のメンバーとしては、BMGF (ゲイツ財団)、WHO、US/UK政府、世界銀行、蔓延地域の各国政府及び、弊社を含む、13の製薬会社が参加しています。

このような、医薬品の製造・物流という実際の患者への貢献の他に、将来を見通した新薬の開発も重要で、その点、この後のご講演で紹介されると思いますが、2013年よりスタートした日本発の官民パートナーシップである、GHIT Fundは、今や世界中の熱帯病研究者から注目されている資金援助機構です。これは、日本政府とBMGF、そして日本の弊社を含む製薬企業6社の出資によって運用されており、既に世界から多くのProgramが提案され、資金援助を得て研究開発が推進されています。現在弊社が様々なPDPとともに推進しているNTDsに対する研究開発プログラムのうち、約半分がGHIT Fundの支援を受け

ており、本日前半部分で紹介したE1224のChagas病のプログラムも、その支援の下に進めることとなります。

更に、WIPO (世界知的所有権機関) を中心として、NTDsなどの感染症に関する研究を促進するための、WIPO Re:searchというオープンイノベーションの枠組みが2011年より始まっています。これは、製薬企業の持つ化合物や技術を、熱帯病研究に取り組むアカデミア等に無償で提供し、新薬の発見に役立ててもらうことを目的としており、それらの特許使用権を無料でライセンスするというものです。弊社も当初より企業メンバーとして参画しており、複数の研究機関の研究に対して化合物を役立てていただいています。

## 8. 貧困層への貢献を目指して

これまでは顧みられない病気についての取り組みでしたが、熱帯病に限らず、収入が低いために薬剤を処方されない、いわば顧みられない患者に対しても、弊社は取り組んでおります。即ち、収入に応じた所得別段階的価格設定によって、医薬品へのアクセスを改善しようとするものです。例えば、弊社の抗がん剤ハラベンを4サイクルで投与する場合の例を示しますと、各国ごとに、幾つかの収入別の段階を設け、高収入の方は4サイクルの薬剤費をすべてお支払い願いますが、収入の段階が低くなるとともに、4サイクルの内、1サイクル分は無料、2サイクル分は無料、というふうにして、最貧層の患者には4サイクルとも無料、という具合です。

この制度を導入することにより、徐々にこれまで治療対象とならなかった患者が治療を受けられるケースが増えてきています。今後、更に多くの患者に制度を認知・利用していただくための努力をして参ります。

以上のように、顧みられない病気・患者に対するアクセス向上をはかるために、医薬品企業が貢献できる様々な活動が今、世界で広がりつつあります。弊社としても、WIPO、GHITなどと共に

行う、創薬研究や臨床試験の促進、WHOと推進している医薬品製造や物流、所得別段階的価格設定など各国政府と進める医薬品処方の普及・啓発活動など、Discovery, Development, Deliveryの3つのDのすべてにおいて貢献を続けていこうと考えております。

なお、これらのすべてにおいて、一企業単独ではなしえず、常に共同する官民のパートナーが必須であり、大きな理念を共有していくことが重要と考えております。

#### <質疑応答>

**Q** 利益が出ない薬を、企業がなぜ作ろうという決断をされたのかといったあたりのことを聞かせてください。

**浅田** 利益が出ないのにお金ばかり使っている

と、当然株主の方から文句が出るところかもしれませんが、これは先行投資であるということです。フィラリア症の薬、DEC錠も、今無償で提供していますが、donationではなく「プライスゼロで売っている」と考えています。世界に健康な方が増えていく、特に発展途上国で、そうすれば今度はそこで本当に薬が売れるのではないかと、市場を広げるための長期的な取り組みだと考えています。

**北** DECは日本のフィラリア症を根絶できた一番重要な薬だと思うのですが、知財に関しては全部クリアされているのでしょうか。

**浅田** 知財的な問題はなかったといえます。問題は品質です。DEC錠は結構いろいろ出回っていますが、品質的にあまりよろしくないものが多いということで、そこは非常に気をつけて製造していると聞いています。

\* \* \*