

作用于结核分枝杆菌氧化呼吸链的新型抗结核药物——Q203

倪杰, 樊士勇*

(国家应急防控药物工程技术研究中心 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 北京 100850)

【摘要】 Q203 是由韩国 Qurient 公司研发的一种作用于结核分枝杆菌氧化呼吸链的新型抗结核药物。目前 Q203 的 2 项 I 期临床试验已完成, 正在进行 II 期临床试验。临床前研究表明, Q203 具有出色的体内外抑菌活性, 不仅能够抑制药物敏感性结核菌, 而且能有效抑制多株耐药菌。此外, Q203 的安全性和耐受性良好, 药物-药物相互作用较低, 有利于多种抗结核药物的联合应用。本文对 Q203 的基本信息、作用机制、药效学、药代动力学和临床研究等进行简要概述, 以期为临床治疗和药物研究开发提供参考。

【关键词】 Q203; 耐多药结核; 广泛耐药结核; 细菌呼吸链

【中图分类号】 R978.3

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)07-0001-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.07.001

A novel anti-tuberculosis drug acting on the oxidative respiratory chain of *Mycobacterium tuberculosis*—Q203

NI Jie, FAN Shi-yong*

(National Engineering and Technology Center of Emergency Prevention and Control Drugs, Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China)

【Abstract】 Q203 is a novel anti-tuberculosis agent acting on the oxidative respiratory chain of *Mycobacterium tuberculosis*, developed by Qurient company in South Korea. At present, Q203 has completed two phase I clinical trials and is undergoing phase II clinical trials. Preclinical studies have shown that Q203 has excellent antibacterial activity *in vitro* and *in vivo*, and it can inhibit both drug-sensitive and drug-resistant bacteria effectively. In addition, Q203 is safe and well tolerated with low drug-drug interactions, which is conducive to the combined application of multiple anti-tuberculosis drugs. This article outlined the basic information, mechanism of action, pharmacodynamics, pharmacokinetics and clinical research progress of Q203 were summarized in order to provide reference for clinical treatment and drug research and development.

【Key words】 Q203; multidrug-resistant tuberculosis; extensively drug-resistant tuberculosis; bacterial respiratory chains

结核病 (tuberculosis, TB) 是由结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB) 引发的严重传染病, 能够累及人体多个器官, 其中以肺结核 (pulmonary tuberculosis, PTB) 最为常见。世界卫生组织《2018 年全球结核病报告》指出, 2017 年全球新发结核病患者约为 1000 万, 死亡数约为 157 万, 同时结核病仍是全球前 10 位死因之一^[1-2]。2017 年我国新发结核病患者 88.9 万, 其中约有 7.3 万人感染耐药结核, 分别占全球的 9% 和 13%, 仅次于印度^[1]。耐药是当前结核治疗过程中面临的最大问

题, 其分为单耐药结核、多耐药结核、耐多药结核 (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB) 和广泛耐药结核 (extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB) 等。在全球范围内, 3.6% 的新患者和 17% 的复治患者是 MDR-TB, 而在 MDR-TB 患者中, 有 8.5% 的患者进一步发展为 XDR-TB^[1]。

对活动性、药物敏感性结核病可以使用标准的 4~6 种一线抗菌药物进行为期 6~8 个月的治疗, 主要包括异烟肼、利福平、链霉素、吡嗪酰胺和乙胺丁醇等^[3]。当抗结核药物使用不当、处方错误、

[收稿日期] 2019-05-26

[作者简介] 倪杰, 男, 硕士在读; 研究方向: 药物分子设计与合成; E-mail: nijiedani@126.com

[通信作者] *樊士勇, 男, 博士, 助理研究员; 研究方向: 新药设计与合成; E-mail: fsyn1996@163.com

药品质量低劣、药品供应不稳定时往往会导致结核菌产生耐药性。对一线抗结核药物异烟肼和利福平耐药的 MDR-TB 可以使用二线药物治疗；对二线抗结核药物喹诺酮和注射用药物耐药的 XDR-TB，还需补充新型抗结核药物^[4]。随着耐药结核病疫情的日益严峻且其治愈率仅为 55%，传统的药物及疗法面临巨大挑战，临床上迫切需要新型的抗结核菌药物以满足其治疗需求。

新型抗结核药物 Q203，已表现出抗耐药结核菌的治疗潜力，为耐药结核病的治疗带来新的希望^[5]。本文对 Q203 的基本信息、作用机制、临床前研究及主要的临床试验进行简要概述。

1 基本信息

Q203 是由韩国 Qurient 公司研发的一种新型咪唑并吡啶氨基类抗结核药物，为类白色粉末，熔点 164 °C。分子式为 C₂₉H₂₈ClF₃N₄O₂，化学名称为 6-氯-2-乙基-N-[[4-[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-1-基]苯基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺，相对分子质量为 557.01，无手性中心，化学结构见图 1。

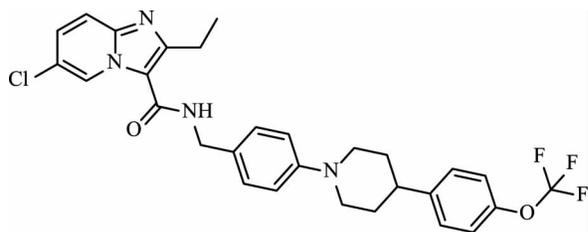


图 1 Q203 化学结构式

2 作用机制

Q203 的作用靶点是细胞色素 bc₁ 复合物中的细胞色素 b 亚基。该复合物能够催化从辅酶 Q 到细胞色素 C 的电子传递过程，同时将质子由线粒体基质泵至膜间隙，是 ATP 合成呼吸电子传递链的重要组成部分。Q203 能够结合细胞色素 b 亚基上的辅酶氧化位点 Q_p，从而抑制结核分枝杆菌 ATP 的合成。体外实验证实，Q203 能够使活跃期结核分枝杆菌中的 ATP 迅速耗尽，并破坏处于休眠期细菌的 ATP 稳态，从而发挥抑菌效果。

3 药效学

3.1 Q203 体外抗菌活性

Q203 对结核分枝杆菌有特异性抑制作用，对普通肉汤培养基和巨噬细胞中的结核菌半数抑菌浓度 (MIC₅₀) 分别为 2.7 和 0.28 nmol · L⁻¹，显示出一定的组织偏向性，抑制活性明显高于异烟肼、莫西沙星和贝达喹啉。此外还对临床分离的 13 株 MDR-TB 和 15 株 XDR-TB 耐药菌均有较好的抑制效果^[5]。

3.2 Q203 体内抗菌活性

研究者利用急性结核小鼠模型评价了 Q203 的体内活性，给药剂量为 10 mg · kg⁻¹ 时，能够减少急性结核小鼠肺组织中细菌载量的 90% 以上，效果与贝达喹啉 (6.5 mg · kg⁻¹) 和异烟肼 (15 mg · kg⁻¹) 相当。当剂量分别调整为 0.4、2.0 和 10.0 mg · kg⁻¹ 时并持续观察了 28 d，细菌载量分别下降 90%、99% 和 99.9%。与异烟肼相比，Q203 起效较慢，在治疗的前 2 周细菌载量减少不到 1 个数量级；但在接下来的 2 周减少超过 2 个数量级。贝达喹啉也表现出类似的时效性，但三者最终效果相近。病理切片显示，Q203 减少了肺肉芽肿病变的形成，明显优于异烟肼。

4 药代动力学

Q203 在人、猴、大鼠、小鼠、狗来源的微粒体和低温保存的肝细胞中的代谢稳定性较高。在小鼠体内模型中，单次静脉给药 (2 mg · kg⁻¹) t_{1/2} 为 16.5 h；单次口服给药 (10 mg · kg⁻¹) T_{max} 为 2.0 h，t_{1/2} 为 23.4 h，生物利用度为 90.7%，药代动力学性质良好，见表 1。而肺部的药物浓度是血浆浓度的 2~3 倍，利于发挥局部抗结核效果。

5 药物相互作用

Q203 对细胞色素 P450 (CYP450) 同工酶 (1A2、2C9、2C19、2D6、3A4) 均无抑制作用，也未诱导人孕酮 X 受体 (human progesterone X receptor, hPXR) 活化。其既不是 P-糖蛋白外排转运体的底物也不是其抑制剂，表明其具有较低的药物-药物相互作用^[5]。

表1 小鼠口服或静脉给药时 Q203 的药代动力学参数^[6]

参数	静脉注射	口服
剂量(mg · kg ⁻¹)	2	10
<i>t</i> _{1/2} (h)	16.5	23.4
<i>CL</i> (mL · min ⁻¹ · kg ⁻¹)	4.03	-
<i>V</i> _d (L · kg ⁻¹)	5.27	-
<i>C</i> _{max} (ng · mL ⁻¹)	387	1490
<i>T</i> _{max} (h)	-	2.0
AUC _{0-∞} (ng · h · mL ⁻¹)	7280	33 000
AUC _{0-∞} (ng · h · mL ⁻¹)	8280	44 100
MRT _{0-∞} (h)	15.0	17.8
MRT _{0-∞} (h)	21.8	33.9
<i>F</i> (%)	-	90.7

注: -: 未提及

6 安全性

6.1 安全性药理实验

体外实验表明 Q203 的安全性较高(治疗指数: SI > 3700), 心脏毒性较低(hERG 试验: IC₅₀ > 30 μmol · L⁻¹), 无基因毒性(mini-AMES 实验和微核形成实验)^[5]。

6.2 毒性实验

6.2.1 急性毒性实验 连续 2 周单次口服给药 1000 mg · kg⁻¹, 小鼠耐受且无临床中毒症状, 24 h 后出现最高血药浓度 14.8 μg · mL⁻¹, 至少 10 d 血药浓度保持在 3 μg · mL⁻¹ 以上^[5]。

6.2.2 长期毒性实验 连续 20 d 口服给药 10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 雄性 SD 大鼠耐受性良好, 无临床中毒症状^[5]。

7 临床研究

7.1 I 期临床研究

I 期临床试验研究(NCT02530710)^[7]以双盲、随机、安慰剂对照的形式展开, 评估 2 种剂量的 Q203 对 56 名健康志愿者在单次给药条件下的安全性、耐受性和药代动力学水平。将 56 名受试者随机分为 7 个治疗组, 每组 8 名受试者, 其中 6 名受试者服用 Q203, 2 名受试者服用安慰剂。每个治疗组中至少含有 2 名健康女性且至少 1 名女性服用 Q203。当该治疗组完成率 ≥ 75% 且无重大临床不良事件发生时, Q203 的剂量方可由 10 mg 调整至 100 mg。该项研究于 2015 年 8 月开始并于 2016 年 6 月完成。

随后进行的 II 期临床试验研究(NCT02858973)^[8]

旨在研究多剂量条件下 Q203 的安全性、耐受性和药代动力学水平。将 47 名受试者分为 6 个治疗组, 每个组别中 2 名受试者服用安慰剂, 其余 6 名接受持续 14 d、每日 1 次且多种口服剂量的 Q203。该项研究开始于 2016 年 8 月并于 2018 年 5 月完成。据 Qurient 公司官网报道, Q203 的 I 期临床试验耐受性良好^[9]。

7.2 II 期临床研究

为了评估 Q203 的早期杀菌活性, 开展了一项标签开放且随机 II 期临床试验(NCT03563599)^[10]。该研究预计招募 60 例痰涂片阳性且药物敏感的初期肺结核患者, 分为试验组和活性药物治疗组, 分别口服高、中、低 3 种不同剂量的 Q203 和 Rifafour e-275(一种复方制剂, 含有利福平 150 mg, 异烟肼 75 mg, 吡嗪酰胺 400 mg, 乙胺丁醇 275 mg)。此项研究已完成招募并预计于 2020 年 1 月完成。

综上所述, Q203 是一种作用于结核分枝杆菌呼吸链氧化磷酸化的新型抗结核药物, 不仅对药物敏感性结核分枝杆菌具有较强的抑制作用, 还抑制多种耐药菌。Q203 无手性中心, 可利用 2 个中间体进行酰胺合成, 易于大规模生产, 成本低廉, 有望帮助低收入国家控制结核菌蔓延的现状。此外, 体内外实验数据显示, Q203 安全性和耐受性较高, 较低的药物-药物相互作用, 特别适合药物联用。已有研究结果证明^[11], Q203 与其他作用于呼吸链不同阶段的药物如贝达喹啉等进行联用, 显示出较强的协同杀伤作用, 提供了解决 MDR 和 XDR 等耐药结核菌的新策略。

【参考文献】

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2018[R]. Geneva:WHO,2018.
- [2] World Health Organization. Global tuberculosis report 2017[R]. Geneva:WHO,2017.
- [3] World Health Organization. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update [R]. Geneva:WHO,2019.
- [4] Ahsan M J, Ansari M Y, Yasmin S, et al. Tuberculosis: current treatment, diagnostics, and newer antitubercular agents in clinical trials[J]. Infect Disord Drug Targets, 2015, 15(1): 32-41.

(下转第 16 页)

- [2] 梁亚飞. 喹诺酮类抗菌药物的临床应用研究进展[J]. 中国现代医生, 2015, 53(33): 153-155.
- [3] Zhi X, Zhao S J, Lv Z S, et al. Fluoroquinolone-isatin hybrids and their biological activities[J]. Eur J Med Chem, 2019, 162(15): 396-406.
- [4] 邵莉萍, 张继瑜. 喹诺酮类药物的抗菌活性与细菌耐药性研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2017, 44(9): 2773-2782.
- [5] 樊士勇, 周辛波. 关注无氟喹诺酮类药物研究进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(9): 97-98.
- [6] 殷春阳, 冷东雷, 何仲贵. 抗结核药物的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2015(1): 77-84.
- [7] 何广伟. 氟喹诺酮类药物在结核病治疗中的研究进展[J]. 医学信息, 2019, 32(7): 64-66.
- [8] 盛钊君, 陈小乐, 张燕, 等. 喹诺酮类药物的研究与应用进展[J]. 山东化工, 2018, 48(13): 42-45.
- [9] Ashley E A, Dhorda M, Fairhurst R M, et al. Spread of artemisinin resistance in plasmodium falciparum malaria [J]. N Engl J Med, 2014, 371(5): 411-423.
- [10] Beteck R M, Smit F J, Haynes R K, et al. Recent progress in the development of anti-malarial quinolones [J]. Malaria J, 2014, 13(1): 339-348.
- [11] Nilsen A, Lacrue A N, White K L, et al. Quinolone-3-diarylethers: a new class of antimalarial drug [J]. Sci Transl Med, 2013, 5(177): 177.
- [12] Pannecouque C, Daelemans D, Declercq E, et al. Structural modifications of diarylpyrimidine-quinolone hybrids as potent HIV-1 NNRTIs with an improved drug resistance profile [J]. Curr Pharm Des, 2016, 22(46): 6982-6987.
- [13] 黄举, 刘宏民, 刘明亮. 第一个喹诺酮类抗 HIV 药物埃替格韦 [J]. 国外医药(抗生素分册), 2013, 34(4): 157-160.
- [14] 尹航, 谢程. 111 例氟喹诺酮类药物不良反应/事件临床分析 [J]. 中国药物应用与监测, 2017, 14(3): 163-165.
- [15] 计紫超, 林京玉, 杨悦. 8503 例喹诺酮类药物致 ADR/ADE 的帕累托图分析 [J]. 中国药物评价, 2019, 36(1): 60-64.
- [16] 陈玲. 喹诺酮类抗菌药的不良反应与临床合理用药探讨 [J]. 中国医药指南, 2019, 17(6): 118-119.
- [17] Macías Farrera G P, Borroto E T, Ramírez F R, et al. Detection of quinolone resistance in salmonella typhimurium pig isolates determined by gyrA gene mutation using PCR- and sequence-based techniques within the gyrA gene [J]. Curr Pharm Des, 2016, 22(33): 5079-5084.
- [18] Blair J M, Bavro V N, Ricci V, et al. AcrB drug-binding pocket substitution confers clinically relevant resistance and altered substrate specificity [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(11): 3511-3516.
- [19] Tavio M M, Jacoby G A, Hooper D C. QnrS1 structure-activity relationships [J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(8): 2102-2109.
- [20] Guillard T, Bertrand X, De Champs C, et al. aac(6')-Ib-cr is the major plasmid-mediated quinolone resistance determinant in extended-spectrum β -lactamase-producing escherichia coli in eastern France [J]. J Glob Antimicrob Resist, 2014, 2(2): 111-113.
- [21] Yoon E J, Chabane Y N, Goussard S, et al. Contribution of resistance-nodulation-cell division efflux systems to antibiotic resistance and biofilm formation in acinetobacter baumannii [J]. MBio, 2015, 6(2). DOI:10.1128/mBio.00309-15.

(本文编辑:杨昕)

(上接第 3 页)

- [5] Pethe K, Bifani P, Jang J, et al. Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis [J]. Nat Med, 2013, 19(9): 1157-1160.
- [6] Kang S, Kim R Y, Seo M J, et al. Lead optimization of a novel series of imidazo[1,2-a]pyridine amides leading to a clinical candidate (Q203) as a multi- and extensively-drug-resistant anti-tuberculosis agent [J]. J Med Chem, 2014, 57(12): 5293-5305.
- [7] ClinicalTrials.gov. A dose-escalation study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of single doses of Q203 in normal, healthy, male and female volunteers [EB/OL]. (2016-12-06) [2019-04-22]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02530710?cond=q203&rank=3>.
- [8] ClinicalTrials.gov. A dose-escalation study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of single doses of Q203 in normal, healthy, male and female volunteers [EB/OL]. (2018-04-14) [2019-05-26]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02858973?cond=q203&rank=2>.
- [9] Qurient CoLtd. Telacebec (Q203) [EB/OL]. [2019-04-22]. http://www.qurient.com/bbs/content.php?co_id=q203.
- [10] ClinicalTrials.gov. A phase 2 study to evaluate early bactericidal activity, safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple oral doses of telacebec (Q203). [EB/OL]. (2019-01-14) [2019-03-20]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03563599?cond=q203&rank=1>.
- [11] Iqbal I K, Bajeli S, Akela A K, et al. Bioenergetics of mycobacterium: an emerging landscape for drug discovery [J]. Pathogens, 2018, 7(1): 24.

(本文编辑:郭美晨)