

【総 説】

新規キャンディン系抗真菌薬

河野 茂・掛屋 弘・宮崎 義継

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子病態学講座病態生理制御学分野*

(平成 14 年 8 月 5 日受付・平成 14 年 9 月 11 日受理)

深在性真菌症は日和見感染症として増加傾向にあり、その治療は重要な問題である。しかし、わが国で現在臨床的に使用可能な抗真菌薬は 5 薬剤と限られており、一般細菌感染症に使用される抗菌薬の作用様式が多岐におよぶことと比較しても十分であるとはいいがたい。現在市販されている深在性真菌症に対する治療薬は、アムホテリシン B (AMPH-B) やフルシトシン (5-FC), アゾール系抗真菌薬のミコナゾール (MCZ), フルコナゾール (FLCZ), イトラコナゾール (ITCZ) である。アムホテリシン B は 1962 年に開発されたもっとも古い抗真菌薬であるが、抗真菌スペクトルが広く、また抗真菌活性も優れており、免疫不全患者に発症する深在性真菌症、特にアスペルギルス症では第一選択薬である。しかし、腎毒性が強く十分な用量を投与できない症例があり、臨床上使用困難なことが問題である。また、アゾール系抗真菌薬は高い安全性と良好な組織移行性を有しているものの、耐性菌やアスペルギルス属に対する抗真菌活性は満足できるものではない。このように既存の治療薬だけではさまざまな問題があるため、新しい抗真菌薬の開発が望まれている。キャンディン系抗真菌薬は、真菌の細胞壁合成酵素のひとつである 1,3- β -D-glucan synthase を阻害する作用機序を有した新しい抗真菌薬である。現在、MK 0991 (caspofungin), LY 303366 (anidulafungin), FK 463 (micafungin) の 3 剤の臨床評価が進められており、caspofungin は 2001 年 2 月米国においてキャンディン系抗真菌薬としては世界ではじめて承認され、anidulafungin は米国で第一相から第二相にかけて臨床開発が行われている。わが国においては、micafungin の臨床治験の成績がまとめられ、申請され、その承認が待たれるところである。本稿では、新規抗真菌薬としてのキャンディン系抗真菌薬の基礎的および臨床的検討について概説し、その位置づけの一助としたい。

Key words: キャンディン系抗真菌薬, ミカファンギン, 1,3- β -D-グルカン阻害薬, アスペルギルス症, カンジダ症

I. 開発の歴史

1974 年にチバ・ガイギー社により環状ヘキサペプチドである echinocandin B が *Aspergillus nidulans* var. *echinatus* から分離された¹⁾。この薬剤はカンジダ属に優れた抗真菌活性を示したが、溶血毒性をもつためさまざまな改良が行われた。この毒性は脂肪酸側鎖の脂溶性のため発現するものと考えられた。1984 年にリリー社により、リノレイン酸側鎖をはずし、*p*-オクチルオキシベンゾイル基を導入した半合成の抗真菌薬である cilofungin が創出された²⁾。さらにこの側鎖の C log P (水/オクタノールの分配係数の計算値) というパラメーターが抗真菌活性と相関することから、1993 年にはリリー社が 4-ベンチルオキシテルフェニルカルボニル基を導入した anidulafungin の合成に成功した³⁾。さらに藤沢薬品は 1994 年に *Coleophoma empetri* の培養液から抽出し、側鎖にパルミトイル基をもつ echinocandin に類似した新たな化合物を単離した。この化合物の側鎖を変換し 4-(ベンチルオキシフェニルイソオキサゾール)

ベンゾイル基を導入することにより、抗真菌活性と薬物動態の向上した micafungin を創出した⁴⁾。

一方、メルク社は 1989 年に *Zalerion arvicola* から環状ヘキサペプチドを抽出し、pneumocandin B₀ と名づけた^{5,6)}。特にこの命名は *Pneumocystis carinii* とカンジダ属に対する抗真菌活性を意識したものである。その後、pneumocandin B₀ の環状ペプチドにアミノ基の修飾をくわえて、水溶性でより抗真菌活性の向上した誘導体である caspofungin が創出された⁷⁾。

II. 化学構造

Echinocandin B から化学修飾された cilofungin と anidulafungin の構造式を Fig. 1 に示す⁸⁾。これらは環状ヘキサペプチドのオルニチン部分のアミノ基に脂肪アシル側鎖を有しており、リポペプチドと総称される。Anidulafungin は echinocandin B を母核にし、テルフェニルカルボニル基を頭部に、ベンチル基を尾部にもつ構造である⁹⁾。Micafungin は環状ペプチドのホモタイロシン部分に硫酸ナトリウムが結合した特徴ある構造を

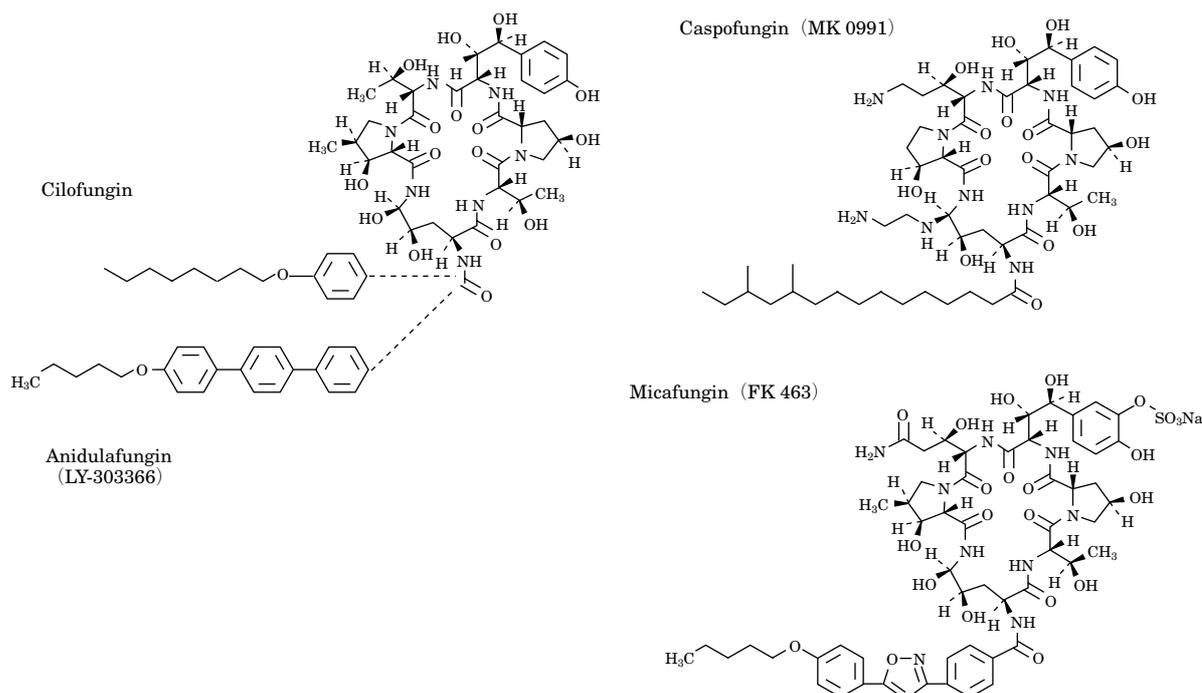


Fig. 1. Echinocandin structure.

有し、側鎖にヘテロ環を含んだフェニルカルボニル基をもち、前者が優れた水溶性をもたらしている¹⁰⁾。また、pneumocandin B₀の構造を echinocandin B と比較すると左側のスレオニン残基がβ-ヒドロキシグルタミン酸残基に、リノレイン酸側鎖がジメチルミリストイル側鎖になっている (Fig. 1)。Caspofungin は pneumocandin B₀のヘミアミナル部分の水酸基をジアミノエタノールで置換したものである^{11,12)}。

III. 作用機序

ポリエン系抗真菌薬である AMPH-B は真菌の細胞膜に直接作用して傷害し、殺菌的に作用する。アゾール系抗真菌薬はエルゴステロールの合成を阻害することにより細胞膜を傷害し、5-フルオロシトシンは核酸の合成

およびタンパク合成を阻害する。キャンディン系抗真菌薬は細胞壁のβ-グルカンの合成を非競合的に阻害するまったく新しい作用機序を有している。細胞膜に結合した蛋白である 1,3-β-D-グルカン合成酵素は UDP-グルコースからグルカンポリマーである 1,3-β-D-グルカン形成し、このマイクロフィブリルを細胞表面に押し出し、そこでグリコシルトランスフェラーゼなどの酵素がグルカンの架橋を形成させ、細胞壁を構築する。キャンディン系抗真菌薬はこの 1,3-β-D-グルカン合成酵素活性を非競合的に阻害することが知られているが (Fig. 2), 1,3-β-D-グルカン合成酵素は、触媒サブユニットである Fks 1 p/Fks 2 p (遺伝子: *FKS 1/FKS 2*) と調節サブユニットである Rho 1 p GTPase (遺伝子: *RHO 1*)

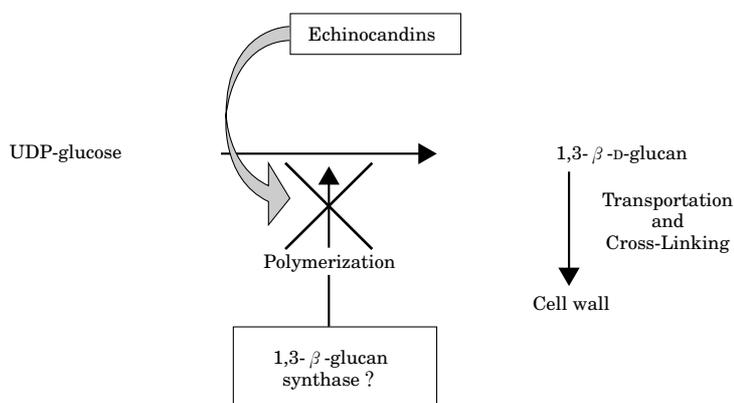


Fig. 2. Mechanism of echinocandin action.

からなることが報告されている⁹⁾。キャンディン系抗真菌薬の特異的結合部位の詳細はまだ明らかにされていないが、標的遺伝子としては *FKS 1* 遺伝子が推定されており¹³⁾、*FKS 2*、*FKS 3* などの遺伝子への関与も推測されているが、詳細は不明である。*FKS 1* 遺伝子と同じものはカンジダ属やアスペルギルス属からも検出されており、キャンディン系抗真菌薬の抗真菌活性とこれら真菌の 1,3- β -D-グルカン合成酵素への結合親和性とは相関することが報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾。また、*Pneumocystis carinii* のシスト壁にも 1,3- β -D-グルカン合成酵素が存在することが知られている^{17,18)}。

IV. 抗真菌活性

1. 試験管内抗真菌活性

キャンディン系抗真菌薬の試験管内抗菌活性を測定する方法は、まだ確定したものがない。しかし、一般には

NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) の M 27-A のマクロダイリユーションをマイクロダイリユーションに変更した方法が用いられている。ただ、使用する培地によってその値が異なるため、その詳細が記載されている。

Table 1 に示すように anidulafungin は *Candida parapsilosis* を除いてカンジダ属には AMPH-B や ITCZ、FLCZ などのアゾール系抗真菌薬に比較して優れた抗真菌活性を示す¹⁹⁾。一方、caspofungin もカンジダ属に対する抗真菌活性は同様の特徴を有している。Bartizal の報告では多くのカンジダ属に対して AMPH-B の抗真菌活性が優れている²⁰⁾。Micafungin は *Candida albicans* (FLCZ 耐性株を含む)、*Candida tropicalis*、*Candida glabrata* および *Candida krusei* に対し優れた抗真菌活性を示すが、*Cryptococcus neoformans*

Table 1. Activity of LY 303366 (anidulafungin), amphotericin B, and fluconazole against *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans*

Organism (no. of strain)	Antifungal agents/medium	MIC ¹⁹⁾			Organism (no. of strain)	Antifungal agents/medium	MIC ²⁰⁾		
		range	50%	90%			range	50%	90%
<i>C. albicans</i> (186)	LY/AM 3	0.001->2.0	0.001	0.003	<i>C. albicans</i> (40)	MK/RPMI	0.25-0.50	0.50	0.50
	LY/RPMI	0.015->2.0	0.12	0.5		AMB	0.125-0.50	0.25	0.25
	AMB	0.25-1.0	0.5	1.0	<i>C. glabrata</i> (20)	MK/RPMI	0.25-2.0	0.50	1.0
	FLCZ	0.12->128	0.25	2.0		AMB	0.125-0.50	0.25	0.50
<i>C. glabrata</i> (67)	LY/AM 3	0.001-0.5	0.007	0.0	<i>C. tropicalis</i> (20)	MK/RPMI	0.25-1.0	0.50	1.0
	LY/RPMI	0.12->2.0	0.25	0.5		AMB	0.25-0.50	0.25	0.50
	AMB	0.5-1.0	1.0	1.0	<i>C. parapsilosis</i> (20)	MK/RPMI	0.25-1.0	0.50	0.50
	FLCZ	0.25->128	8.0	128		AMB	0.5-1.0	1.0	1.0
<i>C. tropicalis</i> (58)	LY/AM 3	0.001-0.25	0.003	0.003	<i>C. krusei</i> (20)	MK/RPMI	0.5-2.0	1.0	2.0
	LY/RPMI	0.06-2.0	0.25	0.5		AMB	0.25-0.50	0.25	0.50
	AMB	0.25-1.0	1.0	1.0	<i>C. guilliermondi</i> (9)	MK/RPMI	0.25-2.0	1.0	2.0
	FLCZ	0.12->128	0.5	1.0		AMB	0.125-0.25	0.125	0.25
<i>C. parapsilosis</i> (25)	LY/AM 3	0.001-2.0	0.25	2.0	<i>Cr. neoformans</i> (19)	MK/RPMI	16.0-32.0	32.0	32.0
	LY/RPMI	0.12->2.0	2.0	4.0		AMB	0.125-0.50	0.25	0.50
	AMB	0.5-1.0	1.0	1.0					
	FLCZ	0.25-2.0	0.5	1.0					
<i>C. krusei</i> (36)	LY/AM 3	0.001-0.015	0.007	0.0					
	LY/RPMI	0.12-1.0	0.25	0.5					
	AMB	0.5-1.0	1.0	1.0					
	FLCZ	0.25-128	32	64.0					
<i>C. guilliermondi</i> (9)	LY/AM 3	0.12-4.0	0.5						
	LY/RPMI	1.0-4.0	4.0						
	AMB	0.25-1.0	0.5						
	FLCZ	2.0-64	4.0						

LY/AM 3: anidulafungin in antibiotic medium 3, LY/RPMI: anidulafungin in RPMI 1640 medium, MK/RPMI: caspofungin in RPMI 1640 medium

AMB: amphotericin B, FLCZ: fluconazole

C.: *Candida*, Cr.: *Cryptococcus*

mans に対しては抗真菌活性を有していない (Table 1)²¹⁾。

糸状菌に対する抗真菌活性の測定はさらに困難で、典型的な最小発育阻止濃度 (MIC) は得られない²²⁾。まったく発育のみられなくなるアスペルギルス属もあるが、もっとも一般的な *Aspergillus fumigatus* などでは低濃度の薬剤ではマイクロダイリューションのプレートの底一面に菌糸の増殖がみられ、濃度が高くなるにつれ小さい白色のコロニーがプレートの底部にみられるようになる。この移行する濃度をブレイクポイントとして、測定する。アスペルギルス属に対する抗真菌活性は、AMPH-B や ITCZ に比較し優れた活性が認められる (Table 2)。

Anidulafungin と micafungin は *Aspergillus* 属に対して増殖の完全阻止作用は示さないため、発育対照と比較して濁度または増殖の顕著な減少を示す最小薬剤濃度を MIC と定義して判定すると *Aspergillus* 属に対する抗真菌活性は、AMPH-B、ITCZ より優れている (Table 2)²¹⁻²³⁾。

Table 2. Activity of LY 303366 (anidulafungin), itraconazole, and amphotericin B against *Aspergillus* spp.

<i>Aspergillus</i> species	Antifungal agents/medium	Range	MEC or MIC ²²⁾	
			50%	90%
<i>A. fumigatus</i> (35)	LY/AM 3	0.0018-0.015	0.0018	0.0075
	LY/CAS	0.0018-0.015	0.0075	0.0075
	ITCZ	0.25->16	0.5	2
	AMB	0.25-2	2	2
<i>A. terreus</i> (8)	LY/AM 3	0.0018-0.003	0.0018	0.003
	LY/CAS	0.0075-0.003	0.003	0.0075
	ITCZ	0.125-0.25	0.25	0.25
	AMB	4-8	4	8
<i>A. flavus</i> (8)	LY/AM 3	0.015->0.5	0.015	1
	LY/CAS	0.0075->0.5	0.03	1
	ITCZ	0.5-8	0.5	4
	AMB	2-16	4	4
<i>A. niger</i> (8)	LY/AM 3	0.0018-0.003	0.003	0.003
	LY/CAS	0.0075-0.015	0.0075	0.0075
	ITCZ	0.5->16	1	8
	AMB	0.25-1	1	1
<i>A. nidulans</i> (1)	LY/AM 3	0.003	NC	0.003
	LY/CAS	0.0075	NC	0.0075
	ITCZ	0.125	NC	0.125
	AMB	2	NC	2

MEC: minimal effective concentration, MIC: minimal inhibitory concentration

LY/AM 3: anidulafungin in antibiotic medium 3, LY/CAS: anidulafungin in Casiton with 2% glucose

ITCZ: itraconazole, AMB: amphotericin B

NC: not calculable

2. *In vivo* 抗真菌活性

1) Anidulafungin

好中球減少家兎による播種性カンジダ症モデルを用いて、種々の投与量の anidulafungin と FLCZ や AMPH-B との比較が行われている。Anidulafungin は *in vitro* の検討で濃度依存性の殺真菌作用を示しているが、*in vivo* でも用量相関性の真菌学的効果がみられ、anidulafungin の 0.5 mg/kg/日や 1 mg/kg/日は FLCZ 10 mg/kg/日や AMPH-B 1 mg/kg/日と同等の効果を認めている²⁴⁾。

また、好中球減少家兎による肺アスペルギルス症モデルを用いた検討では、anidulafungin 1, 5, 10, 20 mg/kg/日は AMPH-B 1 mg/kg/日と同等の効果を示している²⁵⁾。しかし、各臓器における菌量の推移は AMPH-B が anidulafungin より著しい減少を示している。一方、AMPH-B 耐性の *Aspergillus fumigatus* を用いた侵襲性アスペルギルス症マウスモデルでは当然のことながら、anidulafungin が AMPH-B より優れた効果を示している²⁶⁾。

2) Caspofungin

マウスを用いた播種性カンジダ症、アスペルギルス症、クリプトコックス症において、caspofungin の効果が検討されている。*C. albicans* をはじめとする 6 種のカンジダ属で 2 種類のマウスを用いての検討でもすべてにおいて効果がみられている²⁷⁾。しかし、*C. parapsilosis* では他のカンジダ属に比べ、やや劣る結果を示している。経口投与では静脈内投与に比較し著明に劣っている。DBA/2N マウスを用いた播種性アスペルギルス症においても優れた成績が得られている。しかし、播種性クリプトコックス症では効果はみられていない。一方、免疫抑制マウスを用いた *Pneumocystis carinii* 肺炎モデルにおいては、優れた効果がみられ、特にシストは完全に除菌されているが、トロフォゾイトは除菌されていない。また、予防投与でも優れた成績が得られている²⁸⁾。

3) Micafungin

Micafungin は FLCZ 耐性株を含む *Candida* 属によるマウスカンジダ症において 0.125 mg/kg 以上で有意な延命効果がみられ、*A. fumigatus* によるマウス播種性感染に対しても 0.5 mg/kg 以上で延命効果がみられている。さらに、播種性カンジダ症マウスの腎内定着菌に対して *in vitro* 殺菌活性を反映した優れた除菌効果を示している。また、マウスの肺アスペルギルス症に対しても、AMPH-B と同等の優れた防御効果を認めている^{29,30)}。

また、SCID マウスを用いたカリニ肺炎モデルにおいても micafungin の投与により肺内シスト数を著しく減少させ、予防効果を示している³¹⁾。

V. 体内動態

1. Anidulafungin

Anidulafungin を健常家兔に投与し検討された体内動態のデータでは、20 mg/kg を静注した場合の C_{max} は 51.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUC は 197.2 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{mL}$ 、半減期は 11.2 時間である。また用量依存性に血漿中の最高濃度と AUC は増加し、血漿からのクリアランスに変化はみられない²⁵⁾。

2. Caspofungin³²⁾

Caspofungin 40 mg を 1 時間でヒトに静注した場合の AUC は 55.6 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{mL}$ 、 C_{max} は 6.17 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、半減期は 9.64 時間を示している (Table 3)³³⁾。また、caspofungin 20 mg を静注した場合、血中濃度の時間推移では 3 つの相が見られ、 α 相の半減期は 1~2 時間、 β 相では 9~11 時間、 γ 相では 40~50 時間を示している。クリアランスは投与量によりわずかの違いはあるが、幾何平均は 10~12 mL/分であり、分布容積は定常状態で 9.67 L と大きくはない。蛋白結合率は約 97% と高い。代謝経路はペプチドの加水分解と N アセチル化であり、caspofungin は体内で L-747969 に代謝されるが、代謝産物には抗真菌活性はない。その代謝はきわめて遅く、中間代謝産物として M 1 と M 2 が知られている。Caspofungin の未変化体は尿中には投与量のわずか 1.44% しか排泄されず、便中にも少量の未変化体が見られることよりわずかに胆汁中へ排泄があるものと考えられる。腎でのクリアランスはきわめて緩徐であり、本剤 70 mg 投与 14 日目で平均 0.15 mL/分ほどである。特徴として、投与後数日間は尿中や便中に薬剤の代謝産物はほとんど検出されず、6~7 日後にそのピークが見られる。このように caspofungin の代謝はきわめて緩徐であり、放射線同位元素を標識した本剤 70 mg の投与後 27 日目では 34% が便中に、41% が尿中から回収された。

年齢による体内動態への影響が検討され、幾何平均クリアランスは高齢者では 9.48 mL/分であり、若年者に比べ低いものの、投与量を減らす必要はないと考えられている。軽度の腎障害では幾何平均クリアランスは 9.72 mL/分、中等度の腎障害では 7.08 mL/分、進行した腎障害では 6.24 mL/分、終末期の腎障害では 7.17 mL/分であり、AUC をコントロールと比較するとそれぞれ 96%、131%、149%、130% であり、これらの結果から腎障害患者でも用量の調節の必要はないと考えられている。

軽度の肝障害では幾何平均クリアランスは 6.33 mL/分、中等度の肝障害では 5.55 mL/分であり、AUC をコントロールと比較するとそれぞれ 155%、176% であり、中等度の肝障害の患者では 70 mg の初期投与の後は 35 mg の投与で維持すべきであり、軽度の肝障害でも投与量の減量が必要になると考えられている。

薬物相互作用に関して、CYP 450 に関連するサイクロスポリンやタクロリムス、AMPH-B、ITCZ との関

係が検討されている。シクロスポリンの C_{24} が 2 倍に上昇するが、 AUC_{0-24} は 35% しか増加しないため、臨床的には用量の調整は必要ないと考えられている。タクロリムスの AUC_{0-12} は 80%、 C_{max} は 84% とやや低下するが、これも臨床的には問題ないと思われる。また、AMPH-B や ITCZ に関しては影響はみられない。

3. Micafungin

Micafungin 50 mg を健常成人の静脈内に単回持続投与したときの C_{max} は 3.36 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUC は 60.9 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{mL}$ 、半減期は 15.2 時間であり (Table 3)、その血漿中濃度は 2 相性で消失する。体内動態は線形であり、2.5~50 mg³⁴⁾ および 25~150 mg を 30 分、1 時間あるいは 2 時間かけて持続投与した場合、AUC は投与量に比例することが知られている。本剤を 5~50 mg 投与したときの半減期は 14.7 \pm 1.0 時間 (平均 \pm SD, n=24)、クリアランスは 0.198 \pm 0.022 mL/min/kg、定常状態の分布容積は 0.235 \pm 0.023 L/kg であり、25 mg あるいは 75 mg を反復投与すると、血漿中濃度は 4 日目には定常状態に達する。75 mg を 30 分かけて 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの 7 日目の C_{max} は約 11 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、尿中には未変化体はほとんど排泄されず、排泄率は投与量の 1% 以下である。また、micafungin の蛋白結合率は高く、99.8% である。高齢者 10 名 (平均 71 歳、66~78 歳) に本剤 50 mg を投与したときの半減期は 14.9 \pm 1.0 時間、クリアランスは 0.200 \pm 0.028 mL/min/kg、定常状態分布容積 (V_{dss}) は 0.239 \pm 0.027 L/kg であり、若齢者 10 名 (平均 22 歳、20~24 歳) の半減期 15.2 \pm 0.9 時間、クリアランス 0.185 \pm 0.019 mL/min/kg、 V_{dss} 0.228 \pm 0.016 L/kg と差はみられていない³⁵⁾。

代謝産物が多く、8 種類について構造が同定あるいは推定されている。代謝はサルファターゼによる硫酸基の加水分解で生じるカテコール体 (M 1)、チトクローム P 450 (CYP) による水酸化体 (M 5) および非酵素的に生成する開環体 (M 3) の経路が主と考えられている。M 1 はさらにカテコール o メチルトランスフェラーゼ (COMT) によりメトキシ体 (M 2) となる。代謝物のうち M 1 および M 2 は抗真菌活性を有しているが、75 mg を反復投与したときの M 1 の血漿中では約 0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と未変化体に比べてきわめて低く、一方 M 2 はほとんど検出されない。¹⁴C で標識した micafungin をヒトに投与すると 7 日までに投与放射能の 7.36% が尿中に、43.80% が糞中に排泄されている。¹⁴C 標識体をラット

Table 3. Echinocandin pharmacokinetics

	Anidulafungin* 20 mg/kg iv ²⁵⁾	Caspofungin 40 mg iv ³³⁾	Micafungin 50 mg iv ³⁵⁾	
C_{max}	($\mu\text{g}/\text{mL}$)	51.2	6.17	3.36
$AUC_{0-\infty}$	($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	197.2	55.6	60.9
$T_{1/2\beta}$	(h)	11.9	9.64	15.2

*Administration to healthy rabbits²⁵⁾

に静脈内投与したときの胆汁中には未変化体が約 22% 含まれるが、¹⁴C 標識体を投与して得られた胆汁を別のラットの十二指腸に投与しても、尿・胆汁中には放射活性はほとんど検出されないことから、未変化体は消化管からほとんど吸収されないと考えられている。

薬物相互作用に関して、本剤は *in vitro* で CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 に対する阻害活性は弱いことが知られている。また、M5 の生成は主に CYP 1A2, 2B6, 2C および 3A4 が関与しているが、M5 のヒトにおける排泄率は 4% 程度と少ないことから、micafungin は臨床において CYP 阻害による影響を受けにくいと考えられている。

VI. 臨床効果と副作用

1. Anidulafungin³⁶⁾

前述したように 1980 年台に cilofungin がつくられ、良好な抗真菌活性によりその臨床応用が期待されたが、難溶性の問題を解決するため、種々の溶媒が検討された。しかし、溶媒の毒性のため、臨床開発が断念された。その後 anidulafungin が開発され、食道カンジダ症患者において、第二相の臨床試験が安全性と臨床効果をみるため実施されている。50 mg の初回投与量に次ぐ 25 mg の維持量か、75 mg の初回投与量に次ぐ 35 mg の維持量のどちらかの投与量で 36 症例に 14 から 21 日の投与期間で検討されている。50/25 mg 群では 81%、75/35 mg 群では 85% の内視鏡的な有効率であり、ほとんどの患者が基礎疾患としてエイズを有している。Versicor V-echinocandin と FLCZ の二重盲検比較試験が 450 から 600 人規模の患者を対象として予定されており、投与量は 100 mg の初回投与量に次ぐ 50 mg の維持量が想定されている。

2. Caspofungin³²⁾

抗真菌薬が無効ないし副作用のため投与できない侵襲性アスペルギルス症の 69 例に本剤が投与されている。初日には 70 mg が、その後 50 mg が投与され、その有用性が検討されている。効果安全性検討委員会の判定では、63 例中 26 例 (41.3%) が有効であり、前治療無効例では 44 例中 15 例 (34.1%)、前治療の副作用で本剤に変更した 10 例では 7 例 (70.0%)、侵襲性肺アスペルギルス症では 45 例中 21 例 (46.7%)、肺以外のアスペルギルス症では 18 例中 5 例 (27.8%) の有効率が報告されている。7 日以上治療された症例における FDA の判定では、56 例中 25 例 (44.6%)、前治療無効例では 45 例中 19 例 (42.2%)、前治療の副作用で本剤に変更した 11 例では 6 例 (54.0%)、侵襲性肺アスペルギルス症では 46 例中 21 例 (45.7%)、肺以外のアスペルギルス症では 8 例中 4 例 (50.0%) の有効率が報告されている。しかし、持続的に好中球が減少した患者では有効例は報告されていない。なお、中枢神経系の侵襲性アスペルギルス症では 8 例中 2 例 (25%) が有効と判

定されている。

安全性の検討が、本剤を単回ないし複数回投与された健康人 274 人および深在性真菌症 338 人の計 612 例においてなされた。薬剤の投与期間は単回投与 47 例 (17%) から最長 162 日であり、大部分の患者が 7~10 日間の治療であった。もっともしばしば見られた副反応は静注に伴う軽度ないし中等度の血管痛と頭痛である。また、ITCZ との併用例では発疹の頻度が他の併用例より高いことが報告されている。5 例 (1.8%) でヒスタミン遊離に関連する症状 (フラッシュ、発赤、発疹、顔面浮腫、喘鳴、嘔気、腹痛、下痢など) が報告されている。

もっともしばしばみられる臨床検査値異常は肝機能障害であり、用量依存性で、またシクロスポリンとの併用で増悪がみられる。また、まれではあるが、クレアチニンの増加する症例もある。

3. Micafungin

国内において、アスペルギルス属、カンジダ属による深在性真菌症患者 70 例を対象に、本剤の有効性、安全性を検討する臨床試験が実施された³⁷⁾。

Micafungin は 1 日 25 mg から最高 150 mg まで投与され、投与期間は最長で 57 日間であった。有効性解析は 56 例、安全性解析は 67 例を対象に検討された。

有効性解析対象例の内訳は、アスペルギルス症が 42 例、カンジダ症が 14 例、micafungin の投与状況は、25 mg/日が 12 例、50 mg/日が 11 例、75 mg/日が 19 例、100 mg/日が 1 例、150 mg/日が 13 例で、平均投与期間は 31.1 日であった。

総合臨床効果における有効率は、アスペルギルス症では、侵襲性肺アスペルギルス症が 60.0% (6/10 例)、慢性壊死性肺アスペルギルス症が 66.7% (6/9 例)、肺アスペルギローマが 54.5% (12/22 例)、播種性アスペルギルス症の 1 例は無効であり、アスペルギルス症全体の有効率は 57.1% (24/42 例) であった。カンジダ症では、カンジダ血症が 100% (6/6 例)、食道カンジダ症が 71.4% (5/7 例)、播種性カンジダ症の 1 例は無効であり、カンジダ症全体の有効率は 78.6% (11/14 例) であった。また、他の抗真菌薬無効例に対しても本剤の有効性が確認された。

安全性については、micafungin との因果関係が否定されない随伴症状が 67 例中 12 例 (17.9%) に 12 件認められたが、いずれも軽度あるいは中等度であった。臨床検査値異常変動は 67 例中 11 例 (16.4%) に 21 件認められた。主な検査値異常は肝機能に関する異常であった。

VII. 第 2 の β -グルカン阻害薬としての

リボサッカライド阻害薬

キャンディン系以外のグルカン合成阻害薬として、*Papularia sphaerosperma* から分離された papulacandin が見出されているが、動物モデルにおいて十分な抗

真菌活性を示さなかったためその開発は進められていない³⁸⁾。しかし、最近になって echinocandin とは構造の異なるリポペプチドやまったく新しいテルペン系化合物など、化学構造的にも、また、生物活性的にも従来とは異なる化合物が新たに発見され話題になっており、今後のこの方面の研究が期待される^{39,40)}。

文 献

- 1) von Benz F, Knusel F, Nuesch J, et al.: Echinocandin B, ein neuartiges polipeptide-antibiotikum aus *Aspergillus nidulans* var. *echinatus*: Isolierung und Bausteine. *Helvetica Chimica Acta* 57: 2459~2477, 1974
- 2) Gordee R S, Zeckner D J, Ellis L F, et al.: In vitro and in vivo anti-Candida Activity and Toxicology of LY 121019, *Journal of Antibiotics* 37: 1054~1065, 1984
- 3) Turner W, Debono M, LaGrandeur L, et al.: LY 303366-A New Semi-synthetic Lipopeptide Antifungal agent Related to Echinocandin B. -2. Rigid, polyaromatic Sidechains providing Oral Activity. In Program and Abstract of the Thirty-third Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1993. Abstract No.358. American Society for Microbiology, New Orleans.
- 4) Tomishima M, Ohki H, Yamada A, et al.: MICAFUNGIN, a Novel Water-soluble Echinocandin Lipopeptide: Synthesis and Antifungal Activity; *Journal of Antibiotics* 52: 674~676, 1999
- 5) Schwartz R E, Giacobbe R A, Boand J A, et al.: L-671,329, a new antifungal agent. I. Fermentation and isolation. *Journal of Antibiotics* 42: 163~167, 1989
- 6) Hensens O D, Liesch J M, Zink D L, et al.: Pneumocandins from *Zalerion arboricola*. III. Structure elucidation. *Journal of Antibiotics* 45: 1875~1885, 1992
- 7) Bouffard F A, Zambias R A, Dropinski J F, et al.: Synthesis and antifungal activity of novel cationic pneumocandin B₀ derivatives. *Journal of Medical Chemistry* 37: 222~225, 1994
- 8) Dennig D W: Echinocandins and pneumocandins—a new antifungal class with a novel mode of action. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 40: 611~614, 1997
- 9) Turner W W, Current W: Echinocandin antifungal agents. p.315~334, In Strohl W.R. (ed.), *Biotechnology of antibiotics*. Marcel-Dekker, Inc., New York, 1997
- 10) Maki K, Morishita Y, Iguchi Y, et al.: In vitro antifungal activity of FK 463, a novel water-soluble echinocandin-like lipopeptide. In Program and Abstract of the Thirty-Eight Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1998. Abstract F-141. American Society for Microbiology, San Diego, CA.
- 11) Bouffard F A, Dropinski J F, Balkovec J M, et al.: L-743 872, a Novel Antifungal Lipopeptide: Synthesis and Structure-activity Relationships of New Aza-substituted Pneumocandins. In Program and Abstract of the Thirty-Eighth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1996. Abstract F-27. American Society for Microbiology, New Orleans
- 12) Qin X Z, Wu Y, Zhao Z, et al.: Collision-induced Dissociation of Protonated MK-0991: Novel Ring Opening of a Cyclic Hexapeptide in the Gas Phase; *Journal of Mass Spectrometry*. 34: 733~740, 1999
- 13) Douglas C M, Foor F, Marrinan J A, et al.: The *Saccharomyces cerevisiae* *FKS 1 (EGT 1)* gene encodes an integral membrane protein which is a subunit of 1,3- β -D-glucan synthase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 91: 2907~2911, 1994
- 14) Beaulieu D, Tang J, Yan S B, et al.: Characterization and cilofungin inhibition of solubilized *Aspergillus fumigatus* (1,3)- β -D-glucan synthase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 38: 937~944, 1994
- 15) Kurtz M B, Heath I B, Marrinan J, et al.: Morphological effects of lipopeptides against *Aspergillus fumigatus* correlate with activities against (1,3)- β -D-glucan synthase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 38: 1480~1489, 1994
- 16) Kelly R, Register E, Hsu M J, et al.: Isolation of a gene involved in 1,3-beta-glucan synthase in *Aspergillus nidulans* and purification of the corresponding protein. *Journal of Bacteriology* 178: 4381~4391, 1996
- 17) Powles M A, Anderson J, Liberator P, et al.: Efficacy of semisynthetic pneumocandin analog L-743,872 against *Pneumocystis carinii* in murine models. In Program and Abstract of the Thirty-Sixth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1995. Abstract F 42. American Society for Microbiology, New Orleans LA.
- 18) Hector R F: Compounds active against cell walls of medically important fungi. *Clinical Microbiology Reviews* 6: 1~21, 1993
- 19) Pfaller M A, Messer S A, Coffman S: In vitro susceptibility of clinical yeast isolates to a new echinocandin derivative, LY 303366, and other antifungal agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 41: 763~766, 1997
- 20) Bartizal K, Gill C J, Abruzzo G K, et al.: In vitro preclinical evaluation studies with echinocandin antifungal MK-0991 (L-743,872). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 41: 2326~2332, 1997
- 21) Tawara S, Ikeda F, Maki K, et al.: *In vitro* activities of a new lipopeptide antifungal agent, FK 463, against a variety of clinically important fungi. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 44: 57~62, 2000
- 22) Oakley K, Moore C B, Denning D W: In vitro activity of the echinocandin antifungal agent LY 303,366 in comparison with itraconazole and amphotericin B against *Aspergillus* spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 42: 2726~2730, 1998
- 23) Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, et al.: In vitro susceptibility testing methods for caspofungin

- against *Aspergillus* and *Fusarium* isolates. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 45: 327~330, 2001
- 24) Petraintiene R, Petraitis V, Groll A H, et al.: Antifungal activity of LY 303366, a novel echinocandin B, in experimental disseminated candidiasis in rabbits. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 43: 2148~2155, 1999
- 25) Petraitis V, Petraintiene R, Groll A H, et al.: Antifungal efficacy, safety, and single-dose pharmacokinetics of LY 303366, a novel echinocandin B, in experimental pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 42: 2898~2905, 1998
- 26) Verweij P E, Oakley K, Morrissey J, et al.: Efficacy of LY 303366 against amphotericin B-susceptible and -resistant *Aspergillus fumigatus* in a murine model of invasive aspergillosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 42: 873~878, 1998
- 27) Abruzzo G K, Flattery A M, Gill C J, et al.: Evaluation of the echinocandin antifungal MK-0991 (L-743, 872): Efficacies in mouse model of disseminated aspergillosis, candidiasis, and cryptococcosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 41: 2333~2338, 1997
- 28) Powles M A, Liberator P, Anderson J, et al.: Efficacy of MK-991 (L-743, 872), a semisynthetic pneumocandin, in murine models of *Pneumocystis carinii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 42: 1985~1989, 1998
- 29) Ikeda F, Wakai Y, Matsumoto S, et al.: Efficacy of Micafungin, a new lipopeptide antifungal agent, in mouse models of disseminated candidiasis and aspergillosis. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 44: 614~618, 2000
- 30) Matsumoto S, Wakai Y, Nakai T, et al.: Efficacy of Micafungin, a new lipopeptide antifungal agent, in mouse models of pulmonary aspergillosis. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 44: 619~621, 2000
- 31) Ito S, Nozu R, Kuramochi T, et al.: Prophylactic effect of FK 463, a novel antifungal lipopeptide, against *Pneumocystis carinii* infection in *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 44: 2259~2262, 2000
- 32) Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research Division of Special Pathogen and Immunologic Drug Products. Cancidas Merck Corporation NDA 21 ~ 227. Background document for antiviral drug products advisory committee meeting January 10, 2001
- 33) Stone J A, Holland S D, Wickersham P J, et al.: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of Capsfungin in Healthy Men. *Antimicrob Agents Chemother.* 46: 739~745, 2002
- 34) Azuma J, Yamamoto I, Ogura M, et al.: Phase I study of FK 463, a new antifungal agent, in healthy adult male volunteers. In Program and Abstract of the Thirty-Eight Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1998. Abstract F 146. American Society for Microbiology, San Diego, CA.
- 35) Mukai T, Ohkuma T, Nakahara K, et al.: Pharmacokinetics of FK 463, a novel echinocandin analogue, in elderly and non-elderly subjects. In program and abstract of the Forty-first Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2001. Abstract A-30. American Society for Microbiology, Chicago, IL.
- 36) Brown G L, White R J, Turik M: Phase II, randomized, open label study of two intravenous dosing regimens of V-Echinocandin in the treatment of esophageal candidiasis. In Program and Abstract of the Fortieth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000. Abstract No.1106. American Society for Microbiology, Tronto, Ontario, Canada
- 37) Kohno S, Masaoka T, Yamaguchi H: A multicenter, open-label clinical study of FK 463 in patients with deep mycosis in Japan. In program and abstract of the Forty-first Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2001. Abstract J-834. American Society for Microbiology, Chicago, IL.
- 38) Traxler P, Gruner J, Auden J A: Papulacandins, a new family of antibiotics with antifungal activity. I. Fermentation, isolation, chemical and biological characterization of papulocandins A, B, C, D and E. *European Journal of Antibiotics.* 30: 289~296, 1977
- 39) Yeung C M, Klein L L, Lartey P A: Preparation and antifungal activity of fusacandin analogs: C-6' sidechain esters. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6: 819~822, 1996
- 40) Onishi J, Mainz M, Thompson J, et al.: Discovery of novel antifungal (1,3)- β -D-glucan synthase inhibitors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 44: 368~377, 2000

A new class of antifungal agent Candins

Shigeru Kohno, Hiroshi Kakeya and Yoshitsugu Miyazaki

Division of Molecular and Clinical Microbiology, Department of Molecular Microbiology and Immunology,
Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852-8501, Japan

Candins, a novel class of antifungal agent, inhibit 1,3- β -D-glucan synthase that plays an essential role in fungal cell wall synthesis. Three compounds of candin, anidulafungin, caspofungin, and micafungin, have been developed. Each has strong *in vitro* antifungal activity against major deep-seated fungal pathogens such as *Aspergillus* spp. and *Candida* spp. including native azole-resistant spp. Candins also have been shown to extend animal survival in both systemic and respiratory experimental infections with *Candida* spp. or *Aspergillus* spp. Although anidulafungin is still in phase II clinical trials, caspofungin has already been approved by the US FDA in 2001. Micafungin was originally synthesized and developed in Japan. Since clinical studies showed that micafungin was also effective against aspergillosis and candidiasis, the 2 most common fatal mycoses in Japan, micafungin is expected to be approved in Japan soon.