

【総 説】

ミカファンギン (MCFG) の概要

河 野 茂¹⁾・山 口 英 世²⁾

¹⁾長崎大学医学部第二内科*

²⁾帝京大学医真菌研究センター**

Key words: ミカファンギン, MCFG, 概要

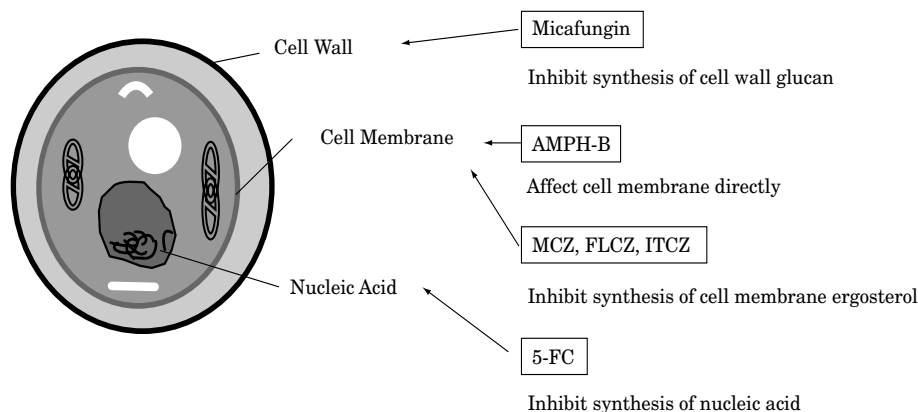
深在性真菌症は、多くの場合重篤で急速に悪化する予後不良の疾患であり、その診断と治療は一般的に困難であるとされている。現在、本邦で使用されている抗真菌薬はポリエンマクロライド系のアムホテリシンB (AMPH-B)、ピリミジン誘導体のフルシトシン(5-FC)、イミダゾール系のミコナゾール (MCZ)、トリアゾール系のフルコナゾール (FLCZ) およびイトラコナゾール (ITCZ) の5剤である。このなかで注射薬剤として使用できるのはAMPH-B, MCZおよびFLCZの3剤のみである。AMPH-Bは抗真菌活性や抗真菌スペクトラムがもっとも優れており、いまなお深在性真菌症の治療薬として広く臨床的に使用されているが、臨床用量域での重篤な腎機能障害の発現の他、各種副作用が問題となっている。一方、MCZ, FLCZなどアゾール系抗真菌薬の汎用はカンジダ属の耐性化をもたらしている¹⁾。これらの問題を背景として、より根本的な解決策として、臨床的有用性のより高い新規抗真菌薬の開発が望まれている。そこで、ヒトにはない細胞壁の主要な構成成分のひとつである1,3-β-D-glucanに着目し、その生合成を特異的に阻害する薬剤の研究が行われた。その結果、深在性真菌症の主要な原因真菌であるカンジダ属およびア

スペルギルス属などに対して抗真菌活性をもつ新たな抗真菌薬として、ミカファンギン (MCFG) が開発された (Fig. 1)。細胞壁グルカン生合成の阻害作用を有する抗真菌薬はキャンディン系薬剤と総称されるが、本邦初のキャンディン系抗真菌薬であるMCFGは、安全性が高く、カンジダ属やアスペルギルス属などの主要な原因真菌による深在性真菌症に高い治療効果を示し、既存薬の耐性菌にも有効な新規作用機序を有する薬剤である。

MCFGは、本邦において1995年に開発が着手され、1997年に第1相試験、1998年より第2相試験が実施され、2001年6月に申請された。2002年10月には承認が得られている。現在、海外においても開発中である (Table 1)。

本特集号には、それら試験のうち、薬理・薬物動態および本邦で実施された第1相臨床試験について掲載した。ここにその概要を示す。

MCFGは真菌に特異的な細胞壁の主要な構成成分のひとつである1,3-β-D-glucanの生合成を阻害することにより、深在性真菌症の主要な原因真菌であるカンジダ属およびアスペルギルス属などに対して抗真菌活性を示すとともに、これら病原性真菌に対して、一部のカン



AMPH-B: amphotericin B, MCZ: miconazole, FLCZ: fluconazole, ITCZ: itraconazole, 5-FC: flucytosine

Fig. 1. Mechanism of action of antifungal drugs.

*長崎県長崎市坂本 1-7-1

**東京都八王子市大塚 359

ジダ属を除き AMPH-B, FLCZ および ITCZ よりも優れた活性を示した。さらに, MCFG は FLCZ に耐性あるいは低感受性のカンジダ属に対しても優れた抗真菌活性を示し, カンジダ属の多くの菌種に対しては殺菌的に作用した。一方, *Aspergillus fumigatus* に対しては, 発芽および菌糸の伸長を抑制したが, AMPH-B のように明らかな殺菌作用は示さなかった。以上の *in vitro* 抗真菌活性の特徴をほぼ反映して, マウス *A. fumigatus* 呼吸器感染モデルおよび *Candida albicans* 全身感染モデルでそれぞれ 0.5 mg/kg および 0.125 mg/kg の投与量で有意な延命効果がみられ, 標的臓器である肺および腎臓内の生菌数を有意に減少させる最小有効血漿中濃度は, それぞれ 0.55~0.80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および 0.16~0.26 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。カンジダ属および *A. fumigatus* による各種マウス感染モデルにおける MCFG の防御効果は FLCZ および ITCZ よりも優れ, AMPH-B とほぼ同等であった。また, MCFG は, *in vitro* において *C. albicans* および *A. fumigatus* に対して AMPH-B, FLCZ または ITCZ との間に併用効果を示し, 拮抗作用は認められなかった。*in vivo* においては, *A. fumigatus* によるマウス呼吸器感染モデルに対して AMPH-B との間に優れた併用効果を示した。

ラットに¹⁴C-MCFG を 1 mg/kg 静脈内投与すると, アイソトープ標識薬剤は各組織に広く分布し, 投与後 5 分で血漿中アイソトープ標識薬剤濃度より高値を示した組織は肺および腎臓であり (それぞれ血漿中濃度の 1.86 および 1.09 倍), 脳にはほとんど移行せず (0.02 倍), 真菌症の主要臓器への薬剤移行性に優れることが示された。ラットおよびイヌにおいて少なくとも 6 種類の代謝物が認められ, 主たる排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であった。マウス, ラットおよびイヌに 1 mg/kg 単回静脈内投与したときの血漿中濃度は, 半減期 4.6~5.3 時間で推移し, 用量相関が認められた。

ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* の評価において, MCFG はわずかに CYP 3A を阻害したが, その程度は FLCZ とほぼ同等であり, 臨床用量での血漿中非結合型

薬物濃度から考えて, MCFG は CYP 3A 代謝活性には大きな影響をおよぼさないと考えられた。

健康成人男子を対象とした第 I 相試験では, 2.5~50 mg の単回投与および 25 mg の反復投与が行われ, 良好な忍容性が確認された。単回投与では, 血漿中未変化体濃度は投与終了後 2 相性に消失し, 消失相での半減期は 11.6~15.2 時間であった。消失半減期, 定常状態の分布容積, 全身クリアランスなどの薬物動態パラメータに投与量間の差は認められず, 血漿中未変化体濃度は投与量に比例して高くなったことから, 本剤の体内動態は線形であると考えられた。また, 反復投与 (1 日 1 回, 25 mg/日を 7 日間) では, 血漿中未変化体濃度は第 4 日目に定常状態に達することが確認された。その後, 臨床用量が増量されたため, 健康成人男子を対象として高用量での薬物動態が検討された。当該試験では, 25, 50, 75, 150 mg の単回投与および 75 mg の反復投与が行われ, 第 I 相試験と同様の成績が得られた。また, 高齢者と非高齢者の薬物動態の比較検討が行われ, 両者の薬物動態パラメータに差のないことが確認された。

なお, 本特集号には含めなかったが, 国内および海外の臨床試験より MCFG はカンジダ症およびアスペルギルス症に対して有効であることが報告されている (Interscience Conference on Antimicrobial Agnts and Chemotherapy (ICAAC), 2001)。また, MCFG は既存抗真菌薬無効例に対しても有効であり, アゾール系抗真菌薬抵抗性カンジダ属による感染症に対しても有効性を示した。安全性に関しては, AMPH-B で懸念される腎障害など問題となるような副作用はみられず, 海外 Maximum Tolerated Dose (MTD) 試験において 8 mg/kg 投与を行っても MTD には達しなかった。

文 献

- 1) Newman S L, Hanigan T P, Fisher A, et al.: Clinically Significant Mucosal Candidiasis Resistant to Fluconazole Treatment in Patients with AIDS. Clin. Infect. Dis. 19: 684, 1994