

## 【原著・基礎】

新鮮臨床分離 *Candida* 属, *Aspergillus* 属株の micafungin に対する感受性池田 文昭<sup>1)</sup>・中井 徹<sup>1)</sup>・若杉 昌宏<sup>1)</sup>・堀田 久範<sup>1)</sup>・樋口 貞夫<sup>1)</sup>・小林 寅喆<sup>2)</sup><sup>1)</sup>藤沢薬品工業株式会社\*<sup>2)</sup>株式会社三菱化学ビーシーエル

(平成 15 年 5 月 19 日受付・平成 15 年 7 月 2 日受理)

本邦において 2001 年 10 月から 2002 年 8 月までの期間に各種臨床材料から分離された *Candida* 属 105 株および *Aspergillus* 属 23 株の micafungin (MCFG) および各種抗真菌薬に対する薬剤感受性を NCCLS の感受性測定標準法 M 27-A および M 38-P に準拠した微量液体希釈法を用いて測定した。*Candida albicans* の fluconazole 感性および耐性株, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* および菌種同定不能な *Candida* 属に対して 90% 以上の株の発育を阻止する MCFG の最小薬剤濃度 (MIC<sub>90</sub>) は 0.0625 μg/mL 以下であり, amphotericin B, fluconazole, itraconazole, miconazole および 5-fluorocytosine より低値を示した。*Candida parapsilosis* および *Candida guilliermondii* に対する MCFG の MIC は 0.25~1 μg/mL に分布し, 比較薬剤と同等またはやや高値であった。一方, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus flavus* および同定不能な *Aspergillus* 属に対する MCFG の MIC は 0.002~0.0313 μg/mL に分布し, 比較薬剤よりも低値であった。今回, 感受性を測定した *Candida* 属および *Aspergillus* 属のいずれの菌種においても MCFG に対して低感受性の菌株は認められなかった。

**Key words:** micafungin, キャンディン系抗真菌薬, 薬剤感受性試験

Micafungin (MCFG) は 2002 年 10 月に本邦において製造承認されたキャンディン系注射用抗真菌薬である<sup>1,2)</sup>。本薬は 1,3-β-D-glucan の生合成を阻害する<sup>3)</sup>ことにより *Candida* 属および *Aspergillus* 属の菌種に対して優れた活性を示すことが報告されており<sup>4-7)</sup>, これらの菌種による真菌血症, 呼吸器真菌症および消化管真菌症に効能を有する。

本報告では 2001 年から 2002 年にかけて本邦で各種臨床材料より分離された *Candida* 属および *Aspergillus* 属の菌株の MCFG に対する感受性を測定し, これまでの報告と比較検討した。

## I. 材料と方法

## 1. 使用菌株

2001 年 10 月から 2002 年 8 月までの期間に関東周辺の臨床施設において真菌感染症が疑われた患者の各種臨床材料より分離, 同定した *Candida* 属 105 株および *Aspergillus* 属 23 株を用いた。*Candida* 属各菌種の由来材料別分布は, *Candida albicans* 40 株 (血液 20 株, 膿分泌物 11 株, 気管支洗浄液 5 株, 喀痰 3 株, 不明 1 株), *Candida tropicalis* 19 株 (血液 16 株, 膿分泌物 2 株, 肺洗浄液 1 株), *Candida glabrata* 20 株 (血液 8 株, 膿分泌物 12 株), *Candida parapsilosis* 14 株 (血液 13 株, 膿分泌物 1 株), 血液由来の *Candida guilliermondii* 2 株, 菌種の確定できなかった *Candida* 属 10 株 (血液 7 株, 膿分泌物 3 株) であった。*Aspergillus*

属各菌種の由来材料別分布は, *Aspergillus fumigatus* 5 株 (喀痰 2 株, 耳漏 1 株, 呼吸器 1 株, 爪 1 株), *Aspergillus niger* 10 株 (喀痰 7 株, 耳漏 3 株), 耳漏由来の *Aspergillus terreus* 5 株, 耳漏由来の *Aspergillus flavus* 2 株および菌種の確定できなかった喀痰由来の *Aspergillus* 属 1 株であった。なお, *Candida* 属は, クロムアガーカンジダ (日本ベクトン・ディッキンソン) およびアピ C オキサノグラム (日本ビオメリュー) を用いて同定し, *Aspergillus* 属は, ポテトデキストロース寒天培地 (栄研化学) 上に発育したコロニー形態およびスライドカルチャーの鏡検像により同定を行った。これらの試験菌株については臨床微生物学会 “疫学研究に関する倫理指針 (臨床微生物学会誌 Vol. 12, No. 3, 141)” に準じ, 患者プライバシーには一切抵触しないことを遵守し, 菌株のみを試験に使用した。精度管理菌株 (*Candida parapsilosis* ATCC 22019 および *Candida krusei* ATCC 6258) は American Type Culture Collection より購入した。

## 2. 使用薬剤

Micafungin (MCFG) は, 藤沢薬品工業株式会社で合成され品質検定されたものを用いた。比較対照薬剤として amphotericin B (AMPH-B; Fungizone® 静注用, プリストル・マイヤーズスクイブ), fluconazole (FLCZ; Diflucan® 静注液 0.2%, ファイザー製薬), miconazole

\*大阪府大阪市淀川区加島 2-1-6

(MCZ; Florid-F 注, 持田製薬) および 5-fluorocytosine (5-FC, 和光純薬) を用いた。Itraconazole (ITCZ; Itrazole® Cap., ヤンセン協和) は市販製剤より抽出精製したものをを用いた。なお, ITCZ は蒸留水に難溶のため, 溶媒として dimethyl sulfoxide を使用し, 感受性測定培地における最終濃度は 1% 以下にした。

### 3. MIC 測定

*Candida* 属および *Aspergillus* 属に対する MIC は,

National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) が推奨する酵母の感受性測定標準法 M 27-A および糸状菌の感受性測定標準法 M 38-P に準拠した微量液体希釈法を用いて測定した<sup>8,9)</sup>。接種菌量は *Candida* 属  $0.5 \sim 2.5 \times 10^3$  CFU/mL, *Aspergillus* 属  $1.0 \times 10^4$  conidia/mL とした。35°C で好気培養し, すべての菌株について発育対照ウエルにおいて十分な発育が認められた時点で各ウエルの濁度を NCCLS M 27-A ま

Table 1. MICs of micafungin for clinical isolates of *Candida* species

Organism (no. of isolates)	Compound	MIC range <sup>a)</sup> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	MIC <sub>50</sub> <sup>b)</sup> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	MIC <sub>90</sub> <sup>b)</sup> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
<i>Candida albicans</i> (30)	MCFG	0.0039 – 0.0156	0.0078	0.0078
	AMPH-B	0.25 – 0.5	0.5	0.5
	FLCZ	0.25 – 2	0.5	1
	ITCZ	0.0313 – 0.125	0.0625	0.125
	MCZ	0.0625 – 0.25	0.125	0.25
	5-FC	0.125 – 4	0.125	1
<i>Candida albicans</i> (FLCZ-resistant) (10)	MCFG	0.0039 – 0.0156	0.0078	0.0078
	AMPH-B	0.25 – 1	0.5	1
	FLCZ	64 – >64	>64	>64
	ITCZ	>16	>16	>16
	MCZ	0.25 – 8	1	4
	5-FC	0.125 – 0.25	0.125	0.125
<i>Candida tropicalis</i> (19)	MCFG	0.0078 – 0.0313	0.0078	0.0313
	AMPH-B	0.5 – 1	0.5	0.5
	FLCZ	0.25 – 2	1	2
	ITCZ	0.0625 – 0.5	0.25	0.5
	MCZ	0.125 – 0.5	0.25	0.5
	5-FC	0.125 – 0.25	0.125	0.25
<i>Candida glabrata</i> (20)	MCFG	0.0039 – 0.0156	0.0078	0.0078
	AMPH-B	0.25 – 0.5	0.5	0.5
	FLCZ	1 – 4	4	4
	ITCZ	0.125 – 1	0.5	1
	MCZ	0.0625 – 1	0.125	0.25
	5-FC	0.125 – 0.25	0.125	0.25
<i>Candida parapsilosis</i> (14)	MCFG	0.5 – 1	0.5	1
	AMPH-B	0.25 – 1	0.5	1
	FLCZ	0.25 – 4	0.5	4
	ITCZ	0.0313 – 0.25	0.125	0.25
	MCZ	0.125 – 64	0.25	0.5
	5-FC	0.125 – >64	0.125	>64
<i>Candida guilliermondii</i> (2)	MCFG	0.25 – 0.5		
	AMPH-B	0.125 – 0.5		
	FLCZ	4		
	ITCZ	1		
	MCZ	2 – 4		
	5-FC	0.125 – 0.25		
<i>Candida</i> spp. (10)	MCFG	0.0078 – 0.25	0.0156	0.0625
	AMPH-B	0.125 – 1	0.5	0.5
	FLCZ	0.25 – 32	0.25	8
	ITCZ	0.0313 – 4	0.0625	0.5
	MCZ	0.0625 – 4	0.125	2
	5-FC	0.125 – 4	0.125	2

<sup>a)</sup> Medium: RPMI 1640/165 mM MOPS (pH 7.0)

Inoculum:  $1.0$  to  $2.5 \times 10^3$  CFU/mL

<sup>b)</sup> MIC<sub>50</sub> or MIC<sub>90</sub>: The MICs at which 50 or 90% of the isolates are inhibited, respectively

MCFG: micafungin, AMPH-B: amphotericin B, FLCZ: fluconazole, ITCZ: itraconazole, MCZ: miconazole, 5-FC: 5-fluorocytosine

たは M 38-P の基準にしたがってスコア化 (0~4) した。MCFG は *Candida* 属の菌種に対しては増殖の完全阻止作用を示すので、増殖を完全に阻止し肉眼的に透明 (スコア 0) になる最小薬剤濃度を MIC と定義した。その他の薬剤については M 27-A に準拠し AMPH-B の MIC はスコア 0 を、また ITCZ, FLCZ, MCZ および 5-FC の MIC はスコア 2 以下を示した最小薬剤濃度とした。また、MCFG は *Aspergillus* 属に対しては菌糸の発育を低濃度から阻害するが高濃度域においても増殖の完全な阻止作用が認められないため、発育対照に比較して明らかに増殖を抑制 (スコア 2) した最小薬剤濃度を MIC と定義した。その他の薬剤については M 38-P に準拠し AMPH-B の MIC はスコア 0 を、また ITCZ, FLCZ, MCZ および 5-FC の MIC はスコア 2 以下を示した最小薬剤濃度とした。なお、精度管理株 (*C. parapsilosis* ATCC 22019 および *C. krusei* ATCC 6258) を用い、MIC 測定範囲が NCCLS M27-A において設定されている範囲内にあることを確認した。

## II. 結 果

*Candida* 属のなかで分離頻度の高い 5 菌種および菌種が確定できなかった *Candida* 属の臨床分離株に対する MIC を Table 1 に示した。10 株以上収集できた *C. albicans* (FLCZ 感受性および耐性), *C. tropicalis*, *C. glabrata* およびその他の *Candida* 属に対する MCFG の MIC<sub>90</sub> は 0.0625 µg/mL 以下で、AMPH-B, FLCZ, ITCZ, MCZ および 5-FC よりも低値を示した。*C. parapsilosis* および *C. guilliermondii* に対する MCFG の MIC 範囲は 0.25~1 µg/mL で、比較薬剤と同等ないしはやや高値であった。また、菌種により MCFG の MIC レベルは異なったが、それぞれの菌種に対する MCFG の MIC 範囲は 2 管以内であり MCFG に低感受性の菌株は認められなかった。

*Aspergillus* 属 5 菌種 (菌種同定不能の *Aspergillus* 属を含む) の臨床分離株に対する MIC を Table 2 に示した。*Aspergillus* 属 5 菌種に対する MCFG の MIC 範囲は 0.002~0.0313 µg/mL であり、MCFG に低感受性の菌株は認められなかった。

## III. 考 察

昨年、NCCLS の標準法 M 27-A および M 38-P は、それぞれ M 27-A 2 および M 38-A に改変され<sup>10,11)</sup>、対象薬剤として AMPH-B, 5-FC, ketoconazole (KCZ), FLCZ, ITCZ に新規のアゾール系抗真菌薬が追加されたが、いまだに MCFG などのキャンディン系抗真菌薬に対する感受性測定法は記載されていない。そこで、今回の感受性調査の検討では NCCLS の標準法に準拠して *Candida* 属および *Aspergillus* 属の臨床分離株に対する MCFG の MIC を測定し、本薬の作用様式をふまえて MIC 判定の終末点を設定した。すなわち、MCFG は *Candida* 属の菌種に対しては AMPH-B と同様にそ

Table 2. MICs of micafungin for clinical isolates of *Aspergillus* species

Organism (no. of isolates)	Compound	MIC range <sup>a)</sup> (µg/mL)	
<i>Aspergillus fumigatus</i> (5)	MCFG	0.0078	– 0.0313
	AMPH-B	0.5	
	FLCZ	>64	
	ITCZ	0.0625	– 0.25
	MCZ	1	– 2
<i>Aspergillus niger</i> (10)	5-FC	32	– 64
	MCFG	0.002	– 0.0313
	AMPH-B	0.25	– 0.5
	FLCZ	64	– >64
	ITCZ	0.25	– 1
<i>Aspergillus terreus</i> (5)	MCZ	1	– 4
	5-FC	4	– 8
	MCFG	0.002	– 0.0078
	AMPH-B	0.5	– 1
	FLCZ	16	– 64
<i>Aspergillus flavus</i> (2)	ITCZ	0.0313	– 0.0625
	MCZ	0.25	– 0.5
	5-FC	0.5	– 8
	MCFG	0.0078	– 0.0156
	AMPH-B	0.25	– 1
<i>Aspergillus sp.</i> (1)	FLCZ	16	– >64
	ITCZ	0.0625	– 0.125
	MCZ	1	– 2
	5-FC	16	
	MCFG	0.0078	
<i>Aspergillus sp.</i> (1)	AMPH-B	0.5	
	FLCZ	>64	
	ITCZ	0.125	
	MCZ	2	
	5-FC	8	

<sup>a)</sup>Medium: RPMI 1640/165 mM MOPS (pH 7.0)

Inoculum:  $1.0 \times 10^4$  conidia/mL

MCFG: micafungin, AMPH-B: amphotericin B,

FLCZ: fluconazole, ITCZ: itraconazole, MCZ: miconazole,

5-FC: 5-fluorocytosine

の増殖を完全阻止し殺菌的な作用を示すので、増殖を阻止し肉眼的に透明 (スコア 0) になる最小薬剤濃度を MIC と定義した。一方、*Aspergillus* 属に対して MCFG は低濃度域から増殖抑制作用を示すが高濃度域においても完全な阻止作用は示さなかった<sup>3,4,7)</sup>。また、MCFG を作用させた *A. fumigatus* の菌糸を生細胞のみを染色する 5(6)-carboxyfluorescein diacetate により染色したところ、先端部ではまったく染色されなかったが基部では染色性が認められ、MCFG の作用により菌糸先端部は死滅しているが菌糸の基部は生存していることが確認された<sup>12)</sup>。そこで、*Aspergillus* 属に対する MCFG の MIC の判定基準として発育対照に比較して明らかに濁度が減少 (スコア 2) している最小薬剤濃度と定義して測定したところ、本薬の *A. fumigatus* に対する *in vivo* 活性を反映する結果が得られた<sup>13,14)</sup>。*Aspergillus* 属に対する MCFG の MIC におよぼす接種菌量の影響に関

しては、 $10^2 \sim 10^5$  conidia/mL の接種菌量範囲においてスコア 2 で判定した MIC 値に大きな変動はなかったことをすでに報告している<sup>7)</sup>。また、今回、M 38-P で推奨されている  $10^4$  conidia/mL を接種して測定した MCFG の MIC は、 $10^3$  conidia/mL を接種して検討した以前の報告<sup>7)</sup>と比較してほとんど差はなく、MCFG の *Aspergillus* 属に対する MIC はスコア 2 で判定する限り接種菌量の影響は小さいものと考えられた。

今回の成績は、以前に報告した *Candida* 属および *Aspergillus* 属の 1990~2001 年臨床分離株に対する MCFG の MIC の成績<sup>7)</sup>およびその他の報告<sup>5,6)</sup>と比較してほぼ同様の傾向であった。また、検討菌株数が少なくさらなる調査が必要であるが、今回評価した *Candida* 属および *Aspergillus* 属の菌株のなかで MCFG に対して低感受性の菌株は認められなかった。現在、キャンディン系抗真菌薬としては MCFG 以外に、欧米で一昨年から販売されている caspofungin および米国で臨床開発中の anidulafungin があるが、いまのところわれわれが知る限りでは臨床分離株からこれらの薬剤に対する耐性株が検出されたとの報告はない<sup>15~19)</sup>。一方、実験的には、*C. albicans* から約  $10^{-8}$  の頻度でキャンディン系の化合物に自然耐性の変異株が出現することが示されている<sup>20)</sup>。この変異株から抽出した 1,3- $\beta$ -glucan synthase はキャンディン系の化合物によって阻害されにくくなっており、標的酵素の変異による耐性株であることが証明された<sup>20)</sup>。しかし、耐性出現頻度がきわめて低いことから、臨床的にはこの種の耐性変異株が増加する可能性は低いと考えられる。これ以外にも *Saccharomyces cerevisiae* に Golgi 蛋白 (細胞壁成分を分泌し輸送する機能をもつ) の一種である Sbe 2 p を過剰発現させると caspofungin に耐性化することが報告されている<sup>21)</sup>。また、いまのところ薬剤排出機構によるアゾール耐性 *C. albicans* に対して MCFG は優れた活性を示す<sup>22)</sup>が、最近、アゾール系抗真菌薬の排出蛋白の一種である Cdr 2 p を *C. albicans* に過剰発現させることによって caspofungin に低感受性化することが報告され<sup>23)</sup>、キャンディン系抗真菌薬も薬剤排出蛋白の基質と認識される可能性が示唆された。一般的に、薬剤耐性の出現頻度は使用される薬剤の量に比例するといわれている。今後、MCFG が幅広く使用された場合に、アゾール系抗真菌薬と同じように耐性株が出現してくるのか、あるいは元々 MCFG に低感受性/耐性の菌種が増加するのか、注意深くモニターしていかなければならないと考えられる。

#### 文 献

- Iwamoto T, Fujie A, Sakamoto K, et al.: WF 11899 A, B and C, novel antifungal lipopeptides I. Taxonomy, fermentation, isolation and physico-chemical properties. *J Antibiotics* 47: 1084~1091, 1994
- Tomishima M, Ohki H, Yamada A, et al.: FK 463, a novel water-soluble echinocandin lipopeptide: synthesis and antifungal activity. *J Antibiotics* 52: 674~676, 1999
- 山口英世, 西山彌生, 内田勝久, 他: Micafungin の *Candida albicans* および *Aspergillus fumigatus* に対する作用機序の生化学的および形態学的研究。日化療会誌 50 (S-1): 20~29, 2002
- 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. *Antimicrob. Agents Chemother* 44: 57~62, 2000
- Uchida K, Nishiyama Y, Yamaguchi H, et al.: In vitro antifungal activity of a novel lipopeptide antifungal agent, FK 463, against fungal pathogen. *J Antibiotics* 53: 1175~1181, 2000
- Mikamo H, Yasumasa S, Tamaya T: In vitro antifungal activity of FK 463, a new water-soluble echinocandin-like lipopeptide. *J Antimicrob Chemother* 46: 485~487, 2000
- 池田文昭, 大友寿美, 中井 徹, 他: キャンディン系抗真菌薬 micafungin の *in vitro* 抗真菌活性。日化療会誌 50 (S-1): 8~19, 2002
- National Committee for Clinical Laboratory Standards: Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard. NCCLS document M 27-A. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa., 1997
- National Committee for Clinical Laboratory Standards: Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of conidium-forming filamentous fungi; proposed standard. NCCLS document M 38-P. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa., 1998
- National Committee for Clinical Laboratory Standards: Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard-second edition. NCCLS document M 27-A 2. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa., 2002
- National Committee for Clinical Laboratory Standards: Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi; approved standard. NCCLS document M 38-A. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa., 2002
- Watabe E, Nakai T, Matsumoto S, et al.: Killing activity of micafungin against *Aspergillus fumigatus* hyphae assessed by specific fluorescent staining for cell viability. *Antimicrob Agents Chemother* 47 (6): 1995~1998, 2003
- 松本 哲, 若井芳美, 渡部悦子, 他: *Candida* 属および *Aspergillus fumigatus* によるマウス全身感染に対する micafungin の防御効果。日化療会誌 50 (S-1): 30~36, 2002
- 松本 哲, 若井芳美, 渡部悦子, 他: *Aspergillus fumigatus* によるマウス呼吸器感染に対する micafungin の防御効果。日化療会誌 50 (S-1): 37~42, 2002
- Bartizal K, Gill C J, Abruzzo G K, et al.: *In vitro*

- preclinical evaluation studies with the echinocandin antifungal MK-0991 (L-743, 872). *Antimicrob Agents Chemother* 41: 2326~2332, 1997
- 16) Krishnarao T V, Galgiani J N: Comparison of the *in vitro* activities of the echinocandin LY 303366, the pneumocandin MK-0991, and fluconazole against *Candida* species and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 1957~1960, 1997
- 17) Zhanel G G, Karlowsky J A, Harding G A J, et al.: *In vitro* activity of a new semisynthetic echinocandin, LY-303366, against systemic isolates of *Candida* species, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, and *Aspergillus* species. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 863~865, 1997
- 18) Oakley K L, 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. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 2726~2730, 1998
- 19) Arevalo M P, Carrillo-Munoz A J, Salgado J, et al.: Antifungal activity of the echinocandin anidulafungin (VER 002, LY-303366) against yeast pathogens: a comparative study with M 27-A microdilution method. *J Antimicrob Chemother* 51: 163~166, 2003
- 20) Kurtz M B, Abruzzo G, Flattery A, et al.: Characterization of echinocandin-resistant mutant of *Candida albicans*: genetic, biochemical, and virulence studies. *Infect Immun* 64: 3244~3251, 1996
- 21) Oshero N, Gregory S M, Nathaniel D, et al.: Overexpression of Sbe2p, a Golgi protein, results in resistance to caspofungin in *Saccharomyces cerevisiae*. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 2462~2469, 2002
- 22) Maesaki S, Hossain M A, Miyazaki Y, et al.: Efficacy of FK 463, a (1,3)- $\beta$ -D-glucan synthase inhibitor, in disseminated azole-resistant *Candida albicans* infection in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 1728~1730, 2000
- 23) Schuetzer-Muehlbauerl M, Willinger B, Krapfl G, et al.: The *Candida albicans* Cdr2p ATP-binding cassette (ABC) transporter confers resistance to caspofungin. *Molecular Microbiol* 48: 225~235, 2003

### MIC of micafungin against fresh clinical isolates of genus *Candida* and *Aspergillus*

Fumiaki Ikeda<sup>1)</sup>, Toru Nakai<sup>1)</sup>, Masahiro Wakasugi<sup>1)</sup>, Hisanori Horita<sup>1)</sup>,  
Sadao Higuchi<sup>1)</sup> and Intetsu Kobayashi<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., 2-1-6, Kashima, Yodogawa-ku, Osaka, Japan

<sup>2)</sup>Mitsubishi Kagaku Bio-clinical Laboratories, Inc.

The *in vitro* antifungal activity of micafungin (MCFG) against *Candida* and *Aspergillus* species, clinically isolated in Japan between October 2001 and August 2002, were compared with those of amphotericin-B, miconazole, fluconazole, itraconazole and 5-fluorocytosine using the broth microdilution method, as specified by the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) documents M 27-A and M 38-P. The MIC<sub>90</sub> levels of MCFG for *Candida albicans* (including fluconazole-resistant isolates), *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, and other *Candida* spp. were 0.0625  $\mu$ g/mL or lower, which were lower than those for the other antifungal agents tested. The MICs of MCFG for *Candida parapsilosis* and *Candida guilliermondii* ranged from 0.025 to 1  $\mu$ g/mL, which were comparable to or slightly higher than those for the other antifungal agents tested. The MICs of MCFG for *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus flavus* and other *Aspergillus* sp. ranged from 0.002 to 0.0313  $\mu$ g/mL, which were lower than those for the other antifungal agents tested. None of the isolates showed a lowered susceptibility to MCFG, as indicated by the fact that the MIC values of MCFG were distributed within 2 dilutions for each *Candida* species and below 0.0313  $\mu$ g/mL for all *Aspergillus* isolates.