

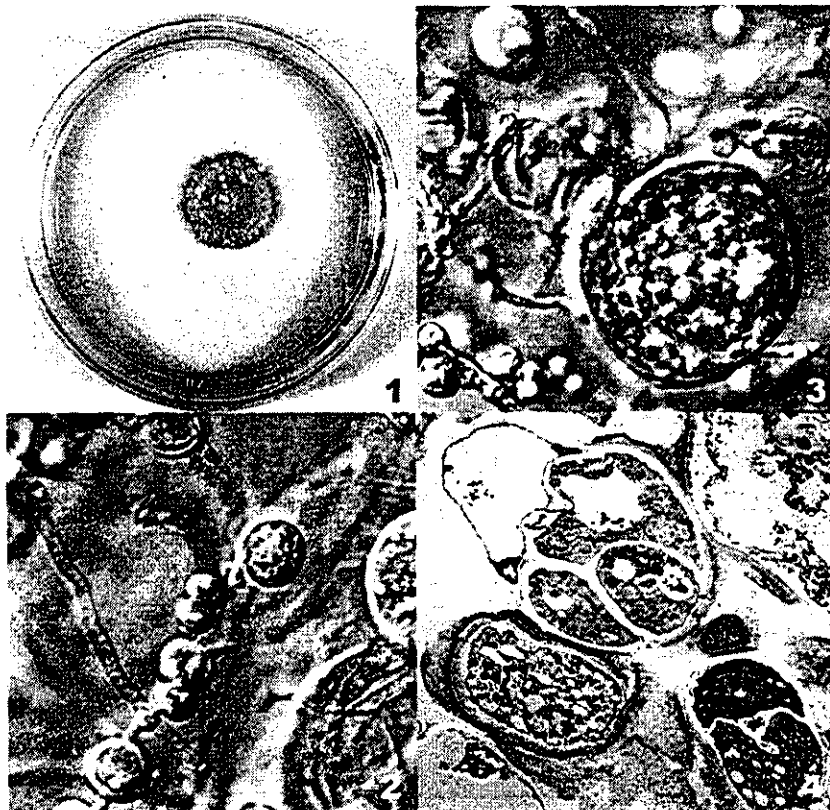
文献

- 1) Converse J. L., Growth of spherules of *Coccidioides immitis* in a chemically defined liquid medium, Proc. Soc. Exptl Biol. Med. 90: 709 ~ 711, 1955
 2) Roberts J. A., Counts J. M. & Crecelius H. G., Production in vitro of

- Coccidioides immitis* spherules and endospores as a diagnostic aid., Am. Rev. Respir. Dis. 102: 811~ 813, 1970
 3) 宮治 誠, 西村和子, *Coccidioides immitis* の同定法, Mycosis Graphic Journal of Clinical Mycosis 3: 25~ 29, 1985

Bact Yeast Nitrogen Base

Ingredients per liter	
Nitrogen Sources	
Ammonium Sulfate	5 g
Amino Acids	
L-Histidine Mono-hydrochloride	10 mg
LD-Methionine	20 mg
LD-Tryptophan	20 mg
Vitamins	
Biotin	2 µg
Calcium Pantothenate	400 µg
Folic Acid	2 µg
Inositol	2000 µg
Niacin	400 µg
p-Aminobenzoic Acid, Difco	200 µg
Pyridoxine Hydrochloride	400 µg
Riboflavin	200 µg
Thiamine Hydrochloride	400 µg
Compounds supplying trace elements	
Boric Acid	500 µg
Copper Sulfate	40 µg
Potassium Iodide	100 µg
Ferric Chloride	200 µg
Manganese Sulfate	400 µg
Sodium Molybdate	200 µg
Zinc Sulfate	400 µg
Salts	
Potassium Phosphate Monobasic	1 g
Magnesium Sulfate	0.5 g
Sodium Chloride	0.1 g
Calcium Chloride	0.1 g
Amount of final medium from 100 grams dehydrated medium	14.9 liters
Final pH ± 0.2 at 25°C	5.4



平成13年度厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

「輸入真菌症等真菌症の診断・治療法の開発と発生動向調査に関する研究」

新規抗真菌薬の開発状況に関する調査

研究協力者 八木澤 守正 日本抗生物質学術協議会

研究要旨 世界の新規抗真菌薬の開発に関する最新情報は、探索的な基礎研究から臨床的な評価成績にいたるまで、その殆どが、アメリカにおいて毎年開催される「抗微生物薬と化学療法に関する学際的会議 [Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); アメリカ微生物学会 (American Society for Microbiology) 主催] において発表される。本研究協力者は、平成13年12月16日～19日の間にシカゴ市において開催された第41回 ICAAC に組織委員として参加し、新規抗微生物薬部門のプログラム編成を担当したので、同会議において発表された新規抗真菌薬に関するデータを全て入手して解析した。本報告では、それら新規抗真菌薬について要約して記述する。

A. 研究目的

本厚生科学研究課題には、真菌症の治療法の開発が挙げられており、新規抗真菌薬の探索研究から臨床評価にいたる広範な検討が求められている。本研究協力者は、実用化される可能性が高い新規抗真菌薬の最新情報を得て解析することにより、国内外において臨床的に問題が深刻化している真菌症に対する将来的な対の可能性について検討を行った。

B. 研究の方法

世界の製薬企業・公私立研究所・大学・医療機関より、新規抗真菌薬に関する最新情報が競って発表される、アメリカ微生物学会主催の「第41回抗微生物薬と化学療法に関する学際的会議 (41st ICAAC)」に参加し、抗真菌薬と抗真菌化学療法に関する179題の演題の中から12品目の新規抗真菌薬についての発表データを収集した。そ

の他、いわゆるゲノム創薬の領域の属する、ゲノミクス/プロテオミクス技法による新規抗真菌薬探索研究の動向を調査し、既存抗真菌薬の抗真菌活性に関するサーベイランスの動向についても調査した。

C. 研究結果

上記の41st ICAACにおいては、現在、臨床試験が進められている抗真菌薬を含めて、新規と判断した下記の12品目に関する発表データを収集した。

1. 環状アミノ酸類似物 PLD-118
2. エキノカンジン系抗生物質 HMR 3270
3. エキノカンジン系抗生物質 Caspofungin
4. エキノカンジン系抗生物質 Micafungin
5. エキノカンジン系抗生物質 Anidulafungin

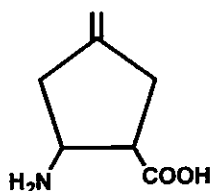
6. アゾール系合成抗真菌薬
CS-758
7. アゾール系合成抗真菌薬
Voriconazole
8. アゾール系合成抗真菌薬
Ravuconazole
9. アゾール系合成抗真菌薬
Posaconazole

10. 抗真菌性合成ペプチド XMP.293 / XMP.620

11. ポリヘテロ環状化合物
GL047296 及び類縁物

以下に、それぞれの新規抗真菌薬に関する発表の概要を記述し、発表データを添付する。

1. 環状アミノ酸類似物 PLD-118



本物質は、ドイツの Bayer 社が発見したものでありコード番号 BAY 10-8888 とされていたが、クロアチアの製薬会社 PLIVA 社に導出され、PLD-118 のコード番号が付された。同系統の物質は、日本の藤沢薬品、アメリカの Bristol-Myers Squibb 社、Abbott 社などから報告されている。極めて単純な環状アミノ酸類似物であり、多数の誘導体が見られているが、抗真菌活性及び薬物体内動態などから、本物質が開発候補として選択された。

本物質の作用機序は、真菌細胞内に能動的に取り込まれ、Ile-tRNA 合成を阻害する。試験管内活性は、アゾール感受性及び耐性の *C.albicans* 及び non-albicans *Candida* に対して弱い抗真菌力 (4~32 µg/mL) を示す程度であり、培地の種類や接種菌量、pH などの影響を受けやすい。一方、*in vivo* での実験的治療では、*C.albicans* の致死感染モデルにおいて、2~5 mg/kg を2回の経口投与で治療効果が認められ、10mg/kg を2回の経口投与ではマウス、ラットともに100%の生存が認められている。フルコナゾールを対照として、アゾール感受性及び耐性 *C.albicans* の致死感染モデルにおける比較では、感受性菌の場合にはフルコナゾールが多少優れる治療効果を示したが、耐性菌の場合にはフルコナゾールは無効であり、本物質は感受性菌に対すると同様の効果を示した。

本物質は、ドイツの Bayer 社が発見したものでありコード番号 BAY 10-8888 とされていたが、クロアチアの製薬会社 PLIVA 社に導出され、PLD-118 のコード番号が付された。同系統の物質は、日本の藤沢薬品、

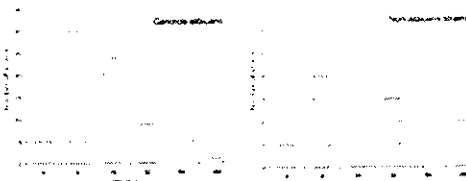


Figure 2. Activity of PLD-118 against clinical isolates of *Candida* spp. (MIC after 24 h, YNG medium, 50 CFU/well, pH 7)

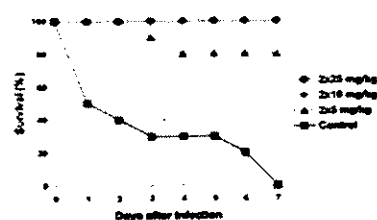


Figure 1. Efficacy of PLD-118 in the *C. albicans* lethal infection model in mice. Animals were infected with 10^7 yeasts h. 30 min. prior to the first dosing and treated orally with PLD-118 at indicated dosages for 4 days

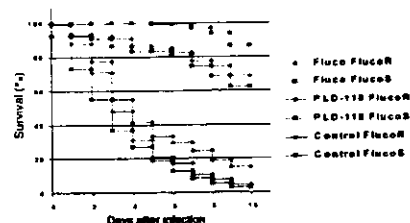


Figure 2. Efficacy of PLD-118 and fluconazole in the lethal *C. albicans* infection model in mice. Mice were infected with fluconazole-resistant (Fluco R, MIC 4mg/L) and fluconazole-susceptible (Fluco S, MIC 64mg/L) strains. PLD-118 (10 mg/kg) and fluconazole (1 mg/kg) were given orally, twice daily for 4 days

動物における薬物動態の検討においては、本物質は経口投与により短時間に高い血中濃度を与える。同量をマウス、ラット、ウサギ、イヌに静注投与及び経口投与して、詳細な薬物動態パラメーターの検討が行われている。経口吸収性は、マウスで 60%、ラットで 100%であった。排泄経路は、ほぼ完全に腎排泄であることが確かめられており、全ての動物種において代謝物は認められていない。14C ラベル化合物を用いたラットでの体内分布の検討では、主として腎臓に検出されている。眼組織にも多少の分布が認められたが、メラニン組織には親和性は認められなかった。血漿蛋白との結合率は 1%以下であった。

Table 1. Single oral and s.c. pharmacokinetics of PLD-118 in CFW 1 mice

Dose (mg·kg ⁻¹)	Gender	C _{max} (µg·mL ⁻¹)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	V _d (L·kg ⁻¹)
12.6 po.	Male	23.7	6.7	0.25	3
12.6 po.	Male	24.5	62.4	0.25	2
63 sc.	Female	72.3	47.2	0.17	2

Values are means of pooled plasma from 3 animals (p.o.) or plasma from 3 individuals (s.c.)

Table 3. Single dose oral and i.v. pharmacokinetics in female New Zealand rabbits

Dose (mg·kg ⁻¹)	AUC ₀₋₂₄ (mg·h·L ⁻¹)	C _{max} (µg·mL ⁻¹)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	V _d (L·kg ⁻¹)
12.6 po.	86±1.4	13.5±1.1	0.75±2	4.4±1.3	-
12.6 iv.	114±1.2	-	-	5.1±1.2	0.6±1.1

Values are means ± S.D. of plasma from 3 individual animals

既に健常成人における臨床第 1 相試験が行われており、17~280mg を経口投与するクロスオーバー漸次増量投与による検討がなされている。その結果、ヒトにおいてもバイオアベイラビリティが高く、生体内で代謝を受けないことが認められている。投与後 0.6~1.5 時間で最高血中濃度に達するが、C_{max} 及び AUC は投与量に比例して上昇し、血中濃度半減期は 6.13~7.28 時間であった。食事は、経口吸収を遅延させ、最高血中濃度を低下させるが、トータルの吸収性には影響が認められな

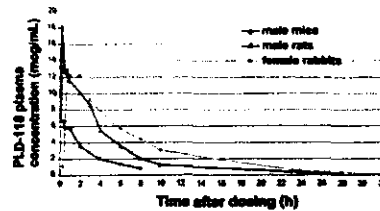


Figure 1. Plasma concentrations in male mice, male rats and female rabbits (n = 3) after single oral administration of 12.6 mg/kg PLD-118

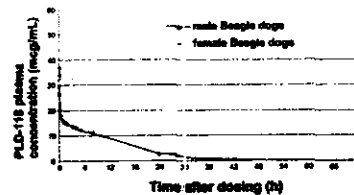


Figure 2. Plasma concentrations in male and female Beagle dogs (n = 3) after single intravenous administration of 12.6 mg/kg PLD-118

Table 2. Single oral and i.v. pharmacokinetics in male Wistar rats

Dose (mg·kg ⁻¹)	AUC ₀₋₂₄ (mg·h·L ⁻¹)	C _{max} (µg·mL ⁻¹)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	V _d (L·kg ⁻¹)
1.26 po.	5.78	1.61	0.33	2	-
12.6 po.	68.4	18.2	0.33	6	-
126 po.	662	112	0.5	5	-
12.6 iv.	62.6	-	-	6	0.89

Values are means of plasma from 3 individual animals

Table 4. Single dose oral and i.v. pharmacokinetics in male and female Beagle dogs

Dose (mg·kg ⁻¹)	AUC ₀₋₂₄ (mg·h·L ⁻¹)	C _{max} (µg·mL ⁻¹)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	V _d (L·kg ⁻¹)
1.26 po.	23.9±1.4	2.4±1.2	0.47±2	9±1.3	-
12.6 po.	249±1.4	20.4±1.2	0.61±1.8	8±1.7	-
1.26 iv.	19.9±1.4	-	-	10±1.6	0.6±1.2
12.6 iv.	230±1.4	-	-	9±1.5	0.6±1.2

Values are means ± S.D. of plasma from 6 individual animals (3 males and 3 females)

Table 1. Pharmacokinetic parameters of PLD-118 after a single oral dose (fasting subjects)

Dose (mg)	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	Ae ₀₋₂₄ (% of dose)
17.5	0.54	3064	1.40	6.23	85
35	1.14	6774	0.68	7.28	79
70	2.30	12179	0.90	6.13	73
140	4.98	26259	0.55	7.00	89
280	8.54	49123	0.94	6.95	66

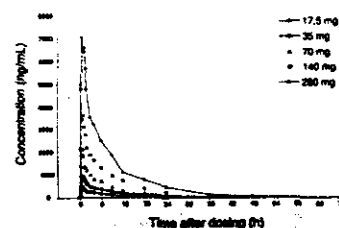


Figure 1. Mean plasma concentration-time profiles of PLD-118 after a single oral dose

った。投与量の 70~90%が 72 時間以内に尿中に排泄され、尿中に代謝物を認めなかった。主要な副作用は軽度の頭痛であるが耐受性に問題はなく、第 1 相試験で好ましい結果が得られたので、2002 年の前半から第 2 相試験が開始されるとの報告であった。

Table 2. Adverse events (AEs) following a single oral dose of PLD-118

Dose	17.5 mg	35 mg	70 mg tested	70 mg non-tested	140 mg	280 mg	Placebo
Subjects exposed	5	6	6	5	5	6	16
Subjects with AEs	0	2	1	0	2	2	7
Number of AEs	0	2	1	0	2	3	8
Type							
Headache		1	1		2	1	4
Prurism						1	1
Herpes simplex		1					
EEG abnormality						1	
Other							3

2. エキノカンジン系抗生物質 HMR 3270

【エキノカンジン系抗真菌薬の開発研究の流れ】

リポペプチドの構造を有するエキノカンジン系抗真菌薬は、1987 年に発表された Lilly 社の Cilofungin (LY121019) を端緒として、1990 年には Merck 社の L-671,329 が発表され、一連の誘導体の中から 1996 年に発表された L-743,872 が MK-0991 のコード番号で開発研究が行われ、一般名 Caspofungin の名称が与えられている。藤沢薬品では、1993 年に発表した FR901379 を酵素的に脱アシル化して、その母核に他のアシル側鎖を化学的に導入して FK463 を得ており、開発研究が進められて、一般名 Micafungin の名称が付されている。一方、Lilly 社の Cilofungin はアスペルギルス症に予期したほどの臨床効果が得られなかったことと、予期しない副作用のため開発は中断され、それに代わる開発候補として、1993 年に LY303366 を発表しているが、同物質には Anidulafungin の一般名が与えられており、その開発はベンチャー企業の Versicor 社が行っている。

今回の ICAAC では Aventis 社が、新規の化合物 HMR 3270 について 7 題の発表を行っていたが、新薬部門・真菌部門・薬物動態部門に分けて発表されていたので、新薬ポスターサマリーに取り上げられなかったが、発表の内容は充実しており、今後の開発研究の成果が楽しみな化合物である。

本物質は、他のエキノカンジン系と同様に注射剤であり、今回は前臨床成績のみの発表であった。*C.albicans* 及び各種の *Candida* 種に対して幅広く優れた抗真菌活性を示す。*Aspergillus fumigatus* などに対してはアムホテリシン B の 1/2~1/4 程度の活性を有するが、*Cryptococcus* や *Fusarium* などに対する活性は弱いか殆ど活性が無い。薬力学的検討において、Post-antibiotic effect

構造-活性相関研究及び構造式の提示はなかった

Species (No. of Isolates)	Antifungal Agent	MIC (µg/L)			
		Geometric Mean	Range	50%	90%
<i>C. albicans</i> (42)	HMR 3270	0.012	0.0038-0.03	0.015	0.015
	AMB	0.025	0.0078-0.33	0.03	0.03
	FLC	8.13	0.25-128	8	>128
<i>C. glabrata</i> (16)	HMR 3270	0.0075	0.0038-0.015	0.0078	0.015
	AMB	0.083	0.03-0.5	0.08	0.25
	FLC	16.83	2-128	16	64
<i>C. parapsilosis</i> (12)	HMR 3270	0.387	0.125-1	0.5	1
	AMB	0.0082	0.0078-0.015	0.0078	0.015
	FLC	0.78	0.3-2	1	1
<i>C. krusei</i> (11)	HMR 3270	0.018	0.015-0.03	0.018	0.03
	AMB	0.083	0.03-0.125	0.08	0.08
	FLC	52.98	32-128	64	64
<i>C. tropicalis</i> (10)	HMR 3270	0.007	0.015-0.125	0.03	0.03
	AMB	0.018	0.0078-0.03	0.015	0.03
	FLC	18.38	1->128	8	>128
<i>C. guilliermondii</i> (8)	HMR 3270	0.25	0.125-0.5	0.25	0.5
	AMB	0.011	0.0078-0.015	0.0078	0.015
	FLC	3.87	2-16	4	4
<i>C. lusitana</i> (5)	HMR 3270	0.015	0.015	0.015	0.015
	AMB	0.03	0.015-0.06	0.03	0.08
	FLC	0.25	>0.125-1	>8-125	1
<i>C. lusitana</i> (3)	HMR 3270	0.0031	0.002-0.0038	0.0038	0.0038
	AMB	0.0087	0.0078-0.015	0.0078	0.015
	FLC	40.32	16-64	64	64
<i>C. norvegica</i> (3)	HMR 3270	0.0087	0.0078-0.015	0.0078	0.015
	AMB	0.012	0.0078-0.015	0.018	0.015
	FLC	40.32	32-64	32	64
All isolates (118)	HMR 3270	0.022	0.002-1	0.015	0.03
	AMB	0.028	0.0078-0.3	0.03	0.08
	FLC	8.83	<0.125->128	16	128

(PAE) が認められ、マウスの実験カンジダ症モデルでは、治療効果を最も反映する.PK/PD パラメーターは、Cmax/MIC であることが解明されている。極めて持続性の物質であり、マウスにおける血中濃度半減期は 22~23 時間である。各種の感染実験が行われており、フルコナゾール耐性のカンジダ感染モデルなどでも優れた治療効果が認められているが、発表者のコメントによると、Aventis 社では、この物質自体は臨床開発の候補品目とは考えていないようであり、何れかの製薬企業への導出を希望しているとのことである。

TABLE 7. DRUG SUSCEPTIBILITIES OF OTHER YEASTS

Organism (No. of isolates) and antifungal agent	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC range
<i>C. neoformans</i> (30)			
HMR 3270	8	8.8	4-16
FLC	4	8.8	1-16
ITC	0.25	0.5	0.03-0.5
AMB	0.25	0.5	0.125-0.5
<i>S. cerevisiae</i> (15)			
HMR 3270	0.25	0.4	0.125-0.5
FLC	8	12.8	4-64
ITC	1.5	>8	0.06-28
AMB	0.125	0.25	0.06-1
<i>T. chrosopodii</i> sp. (13)			
HMR 3270	8	8	4-8
FLC	8	8	1-16
ITC	0.5	1	0.25-1
AMB	1	1	0.125-2
<i>Geotrichum</i> sp. (5)			
HMR 3270	8	16	0.25-16
FLC	16	31.3	16-284
ITC	1	6.5	0.03-28
AMB	1	16	0.06-2

TABLE 8. IN VITRO SUSCEPTIBILITIES OF 80 ASPERGILLUS ISOLATES TO HMR 3270, AMPHOTERICIN B AND ITRACONAZOLE

Species (No. of isolates)	Antifungal Agent	MIC (mg/L)			
		Geometric Mean	Range	50%	90%
<i>A. fumigatus</i> (50)	HMR 3270	0.179	0.0625-0.5	0.125	0.25
	AMB	0.349	0.125-2	0.25	1
	ITC	0.293	0.125->8	0.25	>8
<i>A. terreus</i> (10)	HMR 3270	0.203	0.125-0.5	0.25	0.5
	AMB	2	1-4	2	4
	ITC	0.25	0.125-0.5	0.25	0.5
<i>A. ferveus</i> (10)	HMR 3270	0.616	0.125-2	0.5	2
	AMB	0.670	0.25-4	1	1
	ITC	0.203	0.0625-0.5	0.25	0.5
<i>A. niger</i> (10)	HMR 3270	0.287	0.125-0.5	0.25	0.25
	AMB	0.134	0.0625-0.25	0.125	0.25
	ITC	0.308	0.125-2	0.25	0.5
All isolates (80)	HMR 3270	0.23	0.0625-2	0.25	0.5
	AMB	0.43	0.0625-4	0.25	2
	ITC	0.27	0.0625->8	0.25	8

TABLE 1. GEOMETRIC MEAN ORGAN COUNTS POST *C. TROPICALIS* FA 1572 PERSISTENTLY IMMUNOSUPPRESSED

Treatment groups (mg/kg/day)	Survivors Total	Lung Geometric mean cfu/ml	Liver Geometric mean cfu/ml	Kidney Geometric mean cfu/ml	Brain Geometric mean cfu/ml
HMR 3270 5mg/kg IV	8/10	2*	25**	3678***	579†
HMR 3270 2.5mg/kg IV	8/10	37	1110	22331	2521
HMR 3270 1mg/kg IV	7/10	243	1296	41729	2794
HMR 3270 0.25mg/kg IV	3/10	7676	5568	228334	68829
HMR 3270 0.1mg/kg IV	2/10	3170	1412	250151	30894
Amphotericin B 5mg/kg	8/10	1*	8**	27***	12†
Fuconazole 50mg/kg	1/10	330	496	158530	16383
Controls	2/30	1627	1627	330857	64407

*p<0.02 v HMR 3270 0.25 and 0.1mg/kg FLC and controls.
 **p<0.012 v HMR 2.5, 1, 0.25 and 0.1mg/kg and controls.

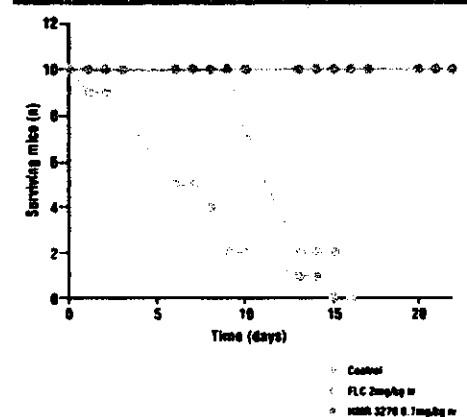
***p<0.04 v HMR 1, 0.25 and 0.1mg/kg FLC and controls.
 †p<0.0005 v HMR 1, 0.25 and 0.1mg/kg FLC and controls.

TABLE 1. HMR 3270 PEAK/MIC RATIOS AGAINST 5 *CANDIDA* STRAINS IN A NEUTROPENIC DISSEMINATED CANDIDIASIS MODEL

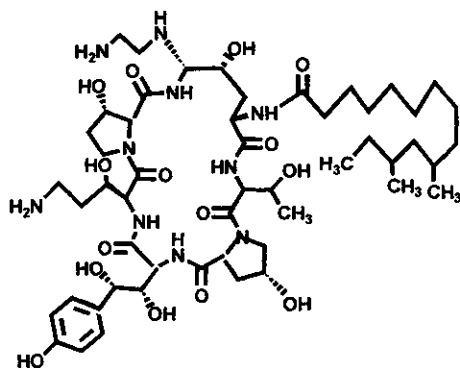
Organism	MIC (mg/L)	Stable Dose (mg/kg)	Peak/MIC Ratio†
<i>C. albicans</i> K-1	0.5	2.26	3.24
<i>C. albicans</i> 2183	0.5	2.34	3.33
<i>C. albicans</i> 2438	0.5	1.44	2.87
<i>C. albicans</i> 98-17	0.5	2.22	3.16
<i>C. albicans</i> 98-234	0.5	2.18	3.14
<i>C. albicans</i> 5610	0.5	8.18	7.36
Mean ± SD	-	2.80 ± 1.29	3.72 ± 1.84

SD - Standard Deviation †p-value = 0.42

FIGURE 1. THE PROTECTIVE EFFECT OF IV HMR 3270 (SINGLE DOSE 5.0 MG/KG) COMPARED TO FLUCONAZOLE (SINGLE DOSE 250 MG/KG) AGAINST *C. ALBICANS* INFECTION IN A MURINE CANDIDIASIS MODEL INDUCED BY *C. TROPICALIS* FA 1572



3. エキノカンジン系抗生物質 Caspofungin



本物質は既にアメリカにおいてアスペルギルス症を適応として承認されており、現在はカンジダ症への適応拡大のための研究開発が行われている。市販後の各種の試験が進められており、今回はタクロリムスとの薬剤相互作用の検討成績や肝機能不全者における薬物動態の検討成績が報告された。また、マウスのモデル感染ではあるが、アスペルギルス症の診断及び薬効判定に役立つような、定量的

PCR 法の開発に関する報告があった。カンジダ症に対するフルコナゾールを対照薬とする比較試験成績はスライド発表であったのでデータを入手できなかったが、Caspofungin 50mg 静注群 83 例と対照群 94 例の比較で、治験薬群 82%、対照群 85% の有効率で差はなく、副作用にも差がなかった。食道カンジダ症への適応は可能であるとの報告であった。Caspofungin は、高用量では肝機能障害を起こし、症例によってはヒスタミン遊離による副作用が認められるので、肝機能障害患者に対する投与量は調整する必要があり、通常の loading dose の 70mg はそのままの量とし、維持量を通常の 50mg から 35mg に低減することが提唱されていた。

Effects of Tacrolimus on Caspofungin Pharmacokinetics in Healthy Male Subjects

Part	Parameter	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio (90% CI) (Caspofungin + Tacrolimus / Caspofungin Alone)
		Caspofungin Alone	Caspofungin + Tacrolimus	
1	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	150.71	150.59	1.00 (0.98, 1.04)
	C _{1h} (µg/mL)	16.46	15.55	0.94 (0.87, 1.02)
	C _{24h} (µg/mL)	2.89	2.85	1.00 (0.92, 1.05)
2	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	85.13	89.34	1.05 (0.98, 1.15)
	C _{1h} (µg/mL)	10.36	10.26	1.02 (0.92, 1.13)
	C _{24h} (µg/mL)	1.39	1.52	1.10 (0.94, 1.28)

Effect of Caspofungin on Tacrolimus Pharmacokinetics in Healthy Male Subjects

Parameter	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio (90% CI) (Tacrolimus + Caspofungin / Tacrolimus Alone)
	Tacrolimus Alone (Period 1)	Tacrolimus + Caspofungin (Period 2)	
AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	131.24	134.79	0.90 (0.72, 0.88)
C _{max} (ng/mL)	18.05	18.03	0.94 (0.75, 0.96)
C _{12h} (ng/mL)	6.99	5.18	0.74 (0.83, 0.86)

Table 2. Caspofungin Pharmacokinetics in Patients With Mild and Moderate Hepatic Insufficiency Administered Single 70-mg Doses

Parameter	Geometric Mean			Geometric Mean Ratio (90% CI)	
	Mild Hepatic Insufficiency	Moderate Hepatic Insufficiency	Historical Controls	(Mild/ Control)	(Moderate/ Control)
N	9	8	24		
AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	184.45	210.18	119.37	1.55 (1.32, 1.86)	1.76 (1.51, 2.06)
C _{1h} (µg/mL)	12.81	12.10	10.92 [†]	1.17 (1.03, 1.33)	1.11 (0.98, 1.26)
C _{24h} (µg/mL)	2.50	2.81 [†]	1.38	1.81 (1.47, 2.22)	2.04 (1.65, 2.51)
Clearance (mL/min)	6.33	5.55	9.77	0.65 (0.55, 0.76)	0.57 (0.49, 0.66)
β-phase t _{1/2} (hr)	11.71 (3.42) [†]	15.07 (3.72) [†]	9.67 (2.39)	—	—

[†] n=23

[†] Harmonic means (adjoint SD) are reported for β-phase t_{1/2}.

Study B — 14-Day Multiple Dose Study

Table 3. Summary of Demographics

Group	Gender	Race	Age* (yr)	Weight* (kg)
Mild Hepatic Insufficiency (n=8)	6-Male 2-Female	3-Hepatic 5-White	56.4 (48 to 70)	89.9 (63 to 108)
Healthy Controls for Mild Hepatic Insufficiency (n=8)	6-Male 2-Female	5-Hepatic 3-White	53.5 (42 to 68)	82.8 (70 to 94)
Moderate Hepatic Insufficiency (n=8)	5-Male 3-Female	7-Hepatic 1-White	51.6 (43 to 87)	71.8 (63 to 100)
Healthy Controls for Moderate Insufficiency (n=8)	5-Male 3-Female	1-Black 6-Hepatic 1-White	50.0 (38 to 66)	74.4 (65 to 82)

*Mean (Range)

Table 4. Comparison of Caspofungin Pharmacokinetics in Patients With Mild Hepatic Insufficiency and Selected Healthy Controls Administered 80 mg Daily With a 70-mg Loading Dose on Day 1

Parameter	Study Day	Least Squares Geometric Mean		Geometric Mean Ratio (90% CI) Hepatic/Healthy
		Patients with Mild Hepatic Insufficiency (n=8)	Healthy Subjects (n=8)	
AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	1	103.70	88.72	1.17 (1.03, 1.33)
	7	110.71	87.80	1.26 (1.11, 1.43)
	14	107.59	89.26	1.21 (1.04, 1.39)
C _{1h} (µg/mL)	1	10.87	10.92	1.00 (0.89, 1.11)
	7	9.35	9.03	1.03 (0.83, 1.16)
	14	9.15	9.52	0.96 (0.83, 1.11)
C _{24h} (µg/mL)	1	1.96	1.20	1.50 (1.26, 1.88)
	7	2.53	1.49	1.70 (1.36, 2.13)
	14	2.40	1.67	1.44 (1.15, 1.78)
β-phase t _{1/2} (hr)	14	11.12 (2.08) [†]	10.43 (1.48) [†]	
T-phase t _{1/2} (hr)	14	39.38 (9.57) [†]	42.96 (8.72) [†]	

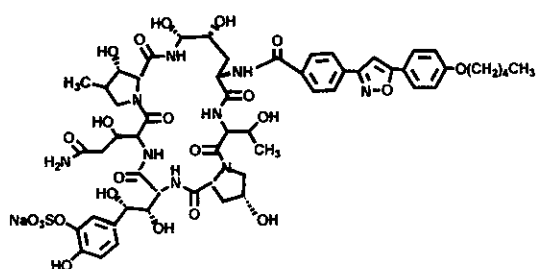
[†] Summary statistics for t_{1/2} are harmonic means (adjoint standard deviation)

Table 5. Comparison of Caspofungin Pharmacokinetics in Patients With Moderate Hepatic Insufficiency Receiving a Reduced Dose of 35 mg Daily with a 70-mg Loading Dose on Day 1 and in Selected Healthy Control Subjects Receiving the Standard Regimen of 80 mg Daily With a 70-mg Loading Dose on Day 1

Parameter	Study Day	Least Squares Geometric Mean		Geometric Mean Ratio (90% CI) Hepatic/Healthy
		Patients with Moderate Hepatic Insufficiency (n=8)	Healthy Subjects (n=8)	
AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	1	132.84	108.21	1.25 (1.08, 1.45)
	7	158.89	102.69	1.54 (1.35, 1.76)
	14	116.22	108.27	1.07 (0.90, 1.28)
C _{1h} (µg/mL)	1	12.58	13.03	0.97 (0.83, 1.12)
	7	8.57	10.75	0.80 (0.68, 0.92)
	14	8.82	11.43	0.77 (0.66, 0.92)
C _{24h} (µg/mL)	1	3.19	1.58	2.01 (1.64, 2.47)
	7	3.04	1.78	1.71 (1.32, 2.21)
	14	2.93	1.95	1.50 (1.16, 1.93)
β-phase t _{1/2} (hr)	14	18.28 (2.42) [†]	10.39 (1.61) [†]	
T-phase t _{1/2} (hr)	14	56.82 (4.02) [†]	42.79 (7.08) [†]	

[†] Summary statistics for t_{1/2} are harmonic means (adjoint standard deviation)

4. エキノカンジン系抗生物質 **Micafungin**



日本における臨床評価は、70 例に投与された成績であり、アスペルギルス症 42 例及びカンジダ症 14 例において有効性が検討されている。アスペルギルス症においては 24 例 (57%) に有効であり、侵襲性アスペルギルス症でも 10 例中 6 例に有効であった。アスペルギルス症は極めて難治性の疾患であり、単剤でこれ程の有効性を示したことに高い評価が与えられている。一方、高齢者と非高齢者において、本物質の薬物動態学な比較を行ったところ、その吸収・代謝・蛋白結合は両群の間に差はなく、高齢者に特異的な有害反応も認められなかったことから、高齢者において特に用法・用量を調節する必要はないとの結論が述べられていた。アメリカにおける癌患者 14 例に対する静注投与では、1 日量 50~150mg で評価可能な 12 例のうち、8 例で complete response、3 例で partial response の優れた成績であり、本物質に係る有害事象は認められていない。

本物質の前臨床試験成績に関しては既に多数の報告がなされており、その基礎的な評価は固まってきているが、今回は、日本における多施設によるオープン臨床試験成績と高齢者における薬物動態試験成績が発表され、アメリカからは癌患者におけるカンジダ症治療効果に関する報告があった。

Summary of FK463 Administration

	Aspergillus	Candidiasis	Total	
	n=42	n=14	n=56	
Maximum Dose (mg/day)	25	7	12	
	50	7	11	
	75	14	19	
	100	1	1	
	150	13	13	
	7-14	4	8	
Days on Therapy	15-28	5	22	
	29-42	5	6	
	43-56	15	15	
	57	1	1	
	Mean ± SD	36.1 ± 16.2	16.0 ± 8.8	31.1 ± 17.1
	Range	8-57	7-29	7-57

Overall Clinical Response (Aspergillosis)

Diagnosis	Response Rate	Max Dose (mg/day)	Response Rate by Max Dose
Invasive Pulmonary Aspergillosis	6/10 (60.0%)	50	1/2 (50.0%)
		75	1/3 (33.3%)
		150	4/5 (80.0%)
Disseminated Aspergillosis	0/1	150	0/1
		25	0/1
Chronic Necrotizing Pulmonary Aspergillosis	5/9 (66.7%)	50	1/1 (100.0%)
		75	2/3 (66.7%)
		150	3/4 (75.0%)
		25	2/6 (33.3%)
Pulmonary Aspergilloma	1/2 (50.0%)	50	3/4 (75.0%)
		75	5/8 (62.5%)
		100	0/1
Total	24/42 (57.1%)	150	2/3 (66.7%)

Overall Clinical Response (Candidiasis)

Diagnosis	Response Rate	Max Dose (mg/day)	Response Rate of Max Dose
Candidemia	6/6 (100.0%)	25	3/3 (100.0%)
		50	1/1 (100.0%)
		75	2/2 (100.0%)
Disseminated Candidiasis	0/1	75	0/1
Esophageal Candidiasis	5/7 (71.4%)	25	0/2
		50	3/3 (100.0%)
		75	2/2 (100.0%)
Total	11/14 (78.6%)		

Radiological Image Improvement (Aspergillosis)

Diagnosis	Improvement Rate
Invasive Pulmonary Aspergillosis	7/10 70.0%
Disseminated Aspergillosis	1/1 100.0%
Chronic Necrotizing Pulmonary Aspergillosis	5/9 55.6%
Pulmonary Aspergilloma	9/22 40.9%

Overall Clinical Response by Prior Antifungal Treatment

	Aspergillosis	Candidiasis	Total
With Prior Treatment	15/26	5/7	20/33
	(57.7%)	(71.4%)	(60.6%)
Without Prior Treatment	9/16	6/7	15/23
	(56.3%)	(85.7%)	(65.2%)

Overall Clinical Response by Prior Antifungal Treatment

- Azole (ineffective)	14/24	5/6	19/30
- AMPH-B[iv] (ineffective)	4/9	1/2	5/11
- AMPH-B[iv] (Adverse Event)	3/3	1/1	4/4
- AMPH-B[not iv] (ineffective)	1/2	0/1	1/3

Mycological Response

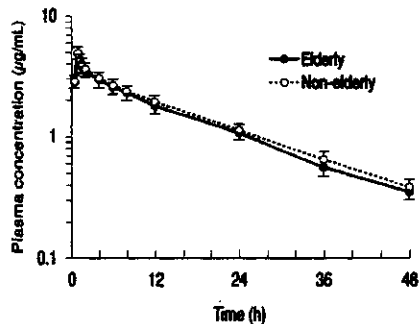
Aspergillus		12.19% (63.2%)*			
	A. fumigatus	A. flavus	A. terreus	A. niger	
	7 (4.50%)	1 (1.00%)	1 (1.00%)	2 (2.10%)	
Invasive Pulmonary Aspergillosis 2/2					
Disseminated Aspergillosis 1/1					
Chronic Necrotizing Pulmonary Aspergillosis 2/4					
Pulmonary Aspergillosis 3/8					
Candida		49.50%†			
	C. albicans	C. guilliermondii	C. lusitana	C. krusei	
	3 (7.42%)	1 (1.00%)	1 (1.00%)	1 (1.00%)	
Candidemia 2/2					
Disseminated Candidiasis 0/1					
Esophageal Candidiasis 1/4					

* Number of eradication / number of patients
 † Other: Number of eradication / number of isolated strains
 a) including one patient with non-speciated Aspergillus and one experienced eradication
 b) Both including one patient who had C. albicans and C. guilliermondii eradication and one experienced eradication of both strains

MIC Values of Clinical Isolates

Species	n	MIC Range (µg/mL)			
		FK463	AMPH-B	FLCZ	ITCZ
A. fumigatus	17	0.0078-0.0313	0.25-1	4->64	0.125-1
A. flavus	2	0.0156-0.0313	0.5-1	16->64	0.25
A. terreus	1	0.0156	0.25	>64	0.0625
A. niger	2	0.0156	0.25	>64	0.5
C. albicans	7	0.0078-0.0313	0.125-0.5	0.125-8	0.0156-0.5
C. guilliermondii	1	0.0156	0.25	8	0.5
C. tropicalis	2	0.0156	0.125-1	0.5-64	0.0156-2
C. krusei	1	0.125	0.5	32	0.5

Mean Plasma Concentrations of FK463 after Single Dosing



Adverse Events Related to Study Drug

		Overall Incidence: 21.67 (31.3%)				
		Dose at the Onset (mg/day)				
Body System	Adverse Event	25	50	75	150	Total
Body as a Whole	Chill		1			1
Cardiovascular	Hypertension		1			1
	Palpitation				1	1
	Vascular Pain		1			1
	Phlebitis	2				2
	CPK*			1		1
	Myoglobin*			1		1
Digestive	Diarrhea		1			1
	Loose Stools				1	1
Hemic & Lymphatic	Neutropenia			1		1
	Eosinophilia				1	1
Metabolic & Nutritional	GOT*			1		1
	GPT*	1		1		2
	Al-p*	2		1		3
	γ-GTP*	2				2
	LDH*	1				1
	BUN*		1	1	1	3
	Creatinine*		1	1		2
	Creatinine Clearance		1			1
	K*		1			1
	K ₂	1				1
Musculoskeletal	Polyarthritides		1			1
Nervous	Headache				1	1
Skin & Appendages	Rash				1	1
	Eruption				1	1
Total		10	6	11	6	33

Pharmacokinetic Parameters of FK463 after Single Dosing

	Elderly	Non-Elderly
C _{max} (µg/mL)	4.97 ± 0.60	4.95 ± 0.58
AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	64.1 ± 8.0	60.2 ± 7.7
AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	71.5 ± 9.0	76.8 ± 9.4
t _{1/2} (h)	14.9 ± 1.0	15.2 ± 0.9
V _d (L/kg)	0.257 ± 0.028	0.243 ± 0.017
V _{ss} (L/kg)	0.230 ± 0.027	0.228 ± 0.016
Cl _r (mL/min)	11.8 ± 1.5	11.0 ± 1.5
Cl _t (mL/min/kg)	0.200 ± 0.026	0.185 ± 0.016

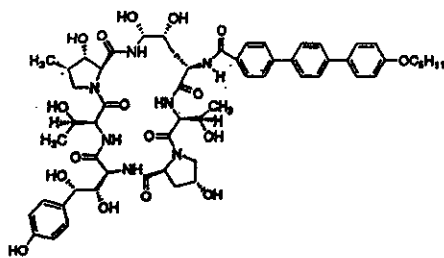
(Mean ± S.D., n=10)

Protein Binding of FK463

	Elderly	Non-Elderly
Total Drug (µg/mL)	4.71 ± 0.55	4.53 ± 0.65
Unbound Drug (ng/mL)	6.98 ± 0.79	6.83 ± 1.02
Unbound fraction (%)	0.15 ± 0.01	0.15 ± 0.02
Bound fraction (%)	99.85 ± 0.01	99.85 ± 0.02

(Mean ± S.D., n=10)

5. エキノカンジン系抗生物質 Anidulafungin

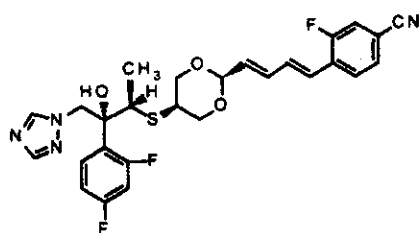


本物質は、Lilly 社において前臨床試験が行われ、7~8年間に多くのデータが蓄積されてきていたが、最近、Versicor 社に導出され、現在は臨床第1相の検討が行われている。今回発表された成績では、肝機能不全者においても特に留意するような有害事象は認められず、投与量の調節は不要とされている。

本物質の場合も、Caspofungin と同様に loading を必要とし、第1相試験では、150mg を loading dose として 75mg を維持量とする群と、200mg を loading dose として 100mg を維持量とする群及び 260mg を loading dose として 130mg を維持量とする群における薬物動態及び安全性を検討している。最高用量群において、アラニントランスアミダーゼ及びアスパラギン酸トランスアミダーゼが正常最高値の2倍まで上昇したが、それらは dose-limiting toxicity とは判断されなかった。低用量及び中間用量では、対象間での各種パラメーターの差は小さく、loading dose と維持量の2:1の比率は適切と考えられている。

その他、in vitro の試験ではあるが、本物質はヒト肝ミクロゾームにおいてシクロスポリンの代謝に影響を与えないことが報告されている。

6. アゾール系合成抗真菌薬 CS-758



臨床評価試験のうち、マウスにおけるカンジダ口腔感染モデル、アスペルギルス肺侵襲感染モデルでの評価と、サルにおける薬物動態及び代謝の検討成績が発表された。本物質は水溶性が低く、経口剤としての検討が進められてきたが、今回は、更に、シクロデキストリンを用いて静注可能な製剤を調製し、ラット及びサルにおいて検討した薬物動態試験の成績を報告している。

Hepatic Impairment	C _{max} (ng/ml)	t _{1/2} (hr)	CL (mL/hr)	V _{SS} (mL)
Mild	2171 (264)	33 (2.5)	941 (218)	40764 (9880)
Moderate	2337 (458)	42 (8.6)	775 (206)	37975 (8444)

Pharmacokinetic Parameter	Degree of Hepatic Impairment	
	Mild (n = 6)	Moderate (n = 6)
C _{max} (ng/mL)	2171 (264)	2337 (458)
AUC _(last) (ng · hr/mL)	52875 (11291)	62850 (13244)
AUC _(inf) (ng · hr/mL)	55362 (11628)	67608 (14330)
CL (mL/hr)	941 (218)	775 (205)
t _{1/2} (hours)	33 (2.5)	42 (8.6)
V _{ss} (mL)	40764 (9880)	37975 (8444)

Parameter (units)	Cohort 1 (150/75 mg)		Cohort 2 (200/100 mg)		Cohort 3 (260/130 mg)	
	Day 1 (n=10)	Day 10 (n=9)	Day 1 (n=10)	Day 10 (n=10)	Day 1 (n=10)	Day 10 (n=10)
C _{max} (ng/mL)	6496 (1361.9)	4839.2 (1055)	8727.1 (1827.5)	8678.9 (1383.1)	10213.4 (2089.7)	10854.3 (1286.7)
AUC _(Day 1) (ng · hr/mL)	78558.4 (12083.2)	-	117287.4 (23113.1)	-	145140.6 (27765.3)	-
AUC _(inf) (ng · hr/mL)	-	82883.7 (6202.7)	-	108388 (27278.5)	-	184919.2 (17848.9)
Trough (ng/mL)	-	2001.7 (219.3)	-	2887.8 (887.3)	-	4463 (846.9)
t _{1/2} (hours)	-	31.18 (3.54)	-	53.41 (6.63)	-	50.3 (4.88)
CL _{ss} (mL/hr)	-	1152 (88.2)	-	944.8 (228.4)	-	778.5 (87.8)

Note: Intra-subject variability (based on % CV) ranged from 12.3 to 20.6% on Day 1 and from 6.6 to 24.9% on Day 10.

前回の ICAAC においてポスターサマリーに取り上げられた R120758 に臨床開発コード番号として CS-758 が付された。C.albicans 及びその他の Candida 種に有効であり、フルコナゾール耐性の C.albicans や Aspergillus にも有効であることを特徴とする。今回は、前

Table 2. In vitro antifungal activity of CS-758 compared to itraconazole, fluconazole and amphotericin B against clinical isolates of Candida species and Cryptococcus neoformans.

Organism	Number of Isolates	CS-758		Itraconazole		Fluconazole		Amphotericin B	
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
C. albicans (Flu-S)	146	≤0.004	0.008	0.016	0.0625	0.5	4	0.25	1
C. albicans (Flu-R)	54	0.5	>4	1	>4	>64	>64	0.5	1
C. glabrata	56	0.25	1	0.5	>4	32	>64	0.5	1
C. krusei	56	0.25	0.25	0.125	0.25	32	64	0.5	1
C. parapsilosis	59	0.016	0.016	0.031	0.0625	1	2	0.5	1
C. tropicalis	53	0.016	0.25	0.0625	0.25	1	>64	0.5	1
C. neoformans*	58	≤0.004	≤0.004	0.0625	0.0625	2	8	0.5	1

*MICs read at 72 hr.

TABLE 2 MICs of CS-758, fluconazole, and itraconazole against *C. albicans* strains used in this study.

Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			Category
	CS-758	Fluconazole	Itraconazole	
2085A	0.004	1	0.016	FLCZ-S
2054A	0.004	8	0.03	FLCZ-S
2010A	0.004	16	0.03	FLCZ-S-DD
2033A	0.06	32	0.25	FLCZ-S-DD
2035B	0.016	64	0.12	FLCZ-R

These strains are categorized according to the guidelines shown in TABLE 1.

TABLE 1 *In vitro* activities against *A. fumigatus* TIMM1776.

Agent	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	MFC ($\mu\text{g/ml}$)
CS-758	0.008	0.12
Fluconazole	256	>512
Itraconazole	0.06	16
Amphotericin B	0.25	2

Fig. 3 Chemical structures of ^{14}C -CS-758, R-136203, R-128160 and R-128161

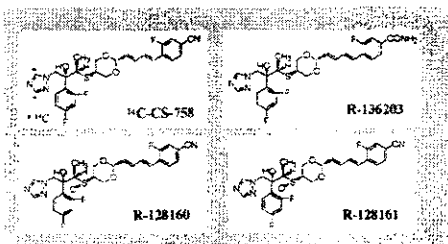
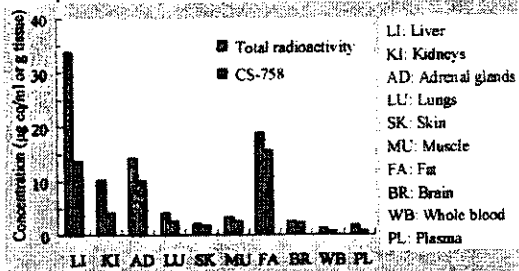


Table 1 Serum protein binding ratios (%) of ^{14}C -CS-758. Data are expressed as the mean \pm S.D. (n=3).

Drug conc.	0.5 $\mu\text{g/ml}$	10 $\mu\text{g/ml}$
Mice	98.80 \pm 0.54	99.59 \pm 0.05
Rats	99.41 \pm 0.12	99.66 \pm 0.03
Dogs	98.58 \pm 0.90	98.81 \pm 0.25
Monkeys	99.22 \pm 0.12	99.12 \pm 0.33
Humans	98.56 \pm 0.51	98.12 \pm 0.75

Fig. 4 Tissue concentrations at 8 hr after oral administration of ^{14}C -CS-758 (5 mg/kg) to monkeys. Data expressed are the values of one animal.



C. albicans 2035B (FLCZ-R)

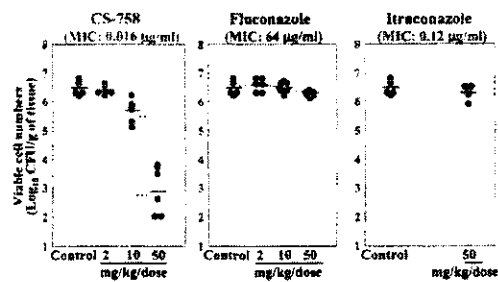
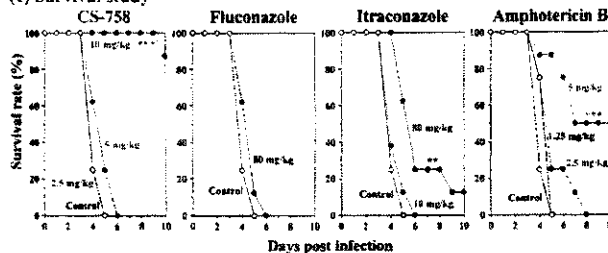


FIG. 1 Efficacy of CS-758, fluconazole, and itraconazole against experimental oropharyngeal candidiasis caused by *C. albicans* strains with various fluconazole susceptibilities.

•: Individual data. ••: Data below the detection limit. —: Mean value (n = 6). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ and *** $P < 0.001$ vs. control (Dunnnett's test).

(1) Survival study



(2) Tissue burden study

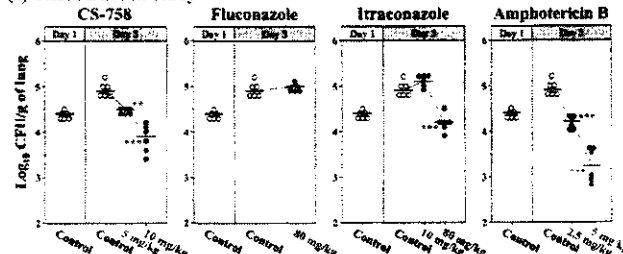


FIG. 2 Therapeutic efficacy of CS-758 against experimental invasive pulmonary aspergillosis in mice. (1) Survival study. ** $P < 0.01$ and *** $P < 0.001$ vs. control (Peto's test or log-rank test). (2) Tissue burden study. •: Individual value. —: Mean (n = 6). ** $P < 0.01$ and *** $P < 0.001$ vs. Day 3 control (Dunnnett's test).

Table 2 Cumulative excretion ratios (% of dose) of radioactivity during 14 days after oral and intravenous administration of ^{14}C -CS-758 to monkeys. Data are expressed as the mean \pm S.D. (n=3).

	p.o. 5 mg/kg	i.v. 2 mg/kg
Urine	22.84 \pm 3.65	24.97 \pm 0.71
Feces	57.58 \pm 5.28	57.61 \pm 2.97
Cage wash	3.94 \pm 0.50	2.63 \pm 0.41
Cage debris	7.27 \pm 1.22	7.40 \pm 3.10
Total	91.63 \pm 0.48	92.62 \pm 1.87

Fig. 5 HPLC profiles of CS-758 and its metabolites generated in monkey and human liver microsomes *in vitro*.

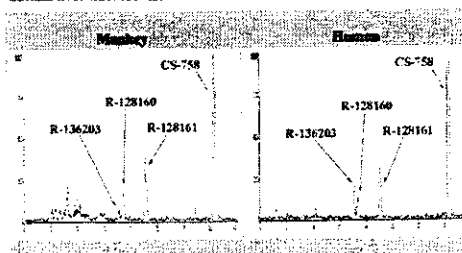


Fig. 1
Plasma concentration-time profiles after intravenous administration of CS-758 (2 mg/kg) to rats and monkeys
Data are expressed as the mean \pm S.D.

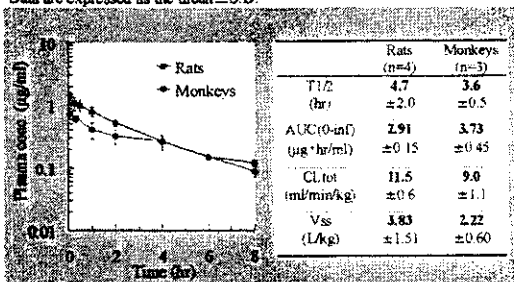


Fig. 2
TLC autoradioluminograms of plasma after intravenous administration of ¹⁴C-CS-758 (2 mg/kg) to rats
Developing solvent: toluene/acetonitrile/methanol=60/38/2

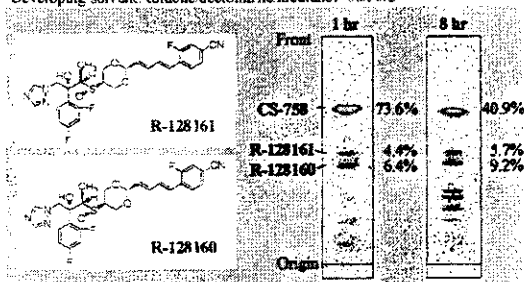


Fig. 4
Tissue concentration of radioactivity after intravenous administration of ¹⁴C-CS-758 (2 mg/kg) to rats
Data are expressed as the mean (n=3).

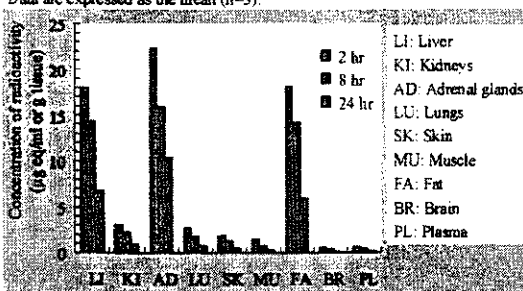


Fig. 5
Concentrations of CS-758 in the plasma, liver, lungs and skin after intravenous administration of ¹⁴C-CS-758 (2 mg/kg) to rats
Data are expressed as the mean \pm S.D. (n=3).

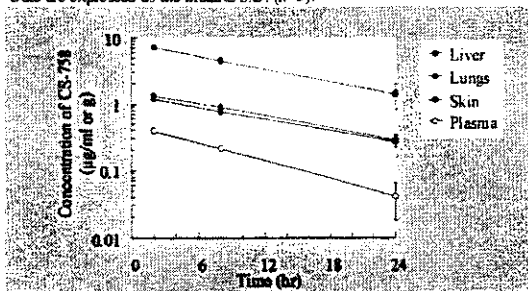


Fig. 6
Comparison of tissue/plasma concentration ratios at 2 hr after intravenous and oral* administrations of ¹⁴C-CS-758 to rats
Data are expressed as the mean \pm S.D. (n=3) *40 μ l CAAC

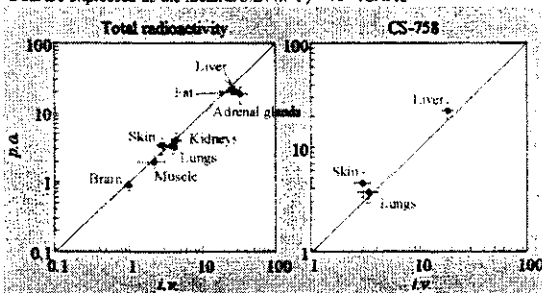
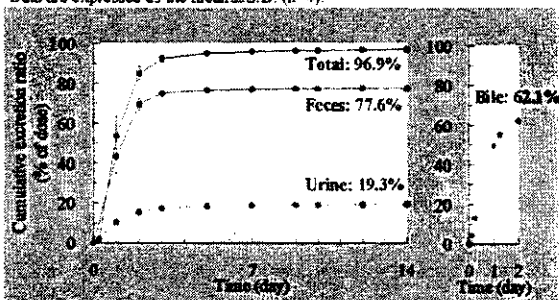
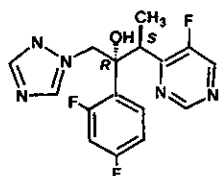


Fig. 7
Cumulative excretion ratios of radioactivity after intravenous administration of ¹⁴C-CS-758 (2 mg/kg) to rats
Data are expressed as the mean \pm S.D. (n=4).



7. アゾール系合成抗真菌薬 Voriconazole



本物質は、1995年に英国のPfizer社よりフルコナゾール耐性のカンジダに有効であり、アスペルギルスにも抗真菌活性を示す誘導体として初めて発表されて以来、欧州を中心として多数の基礎研究、前臨床評価及び臨床試験が行われてきており、既にフルコナゾールなどの既存薬との比較試験の段階に達している。本物質の副作用には、一過性の視野狭窄などの視覚障害が高頻度に認められるが、対象疾患が入院患者であり、エイズなどの免疫不全状態下に発症するカンジダ症やアスペルギルス症であるので、治療効果と副作用 risk - benefit の観点からするならば、許容できる副作

用であると判断されて、臨床への導入を目指しての研究開発が進められている。今回は、本物質の臨床試験において分離されたアスペルギルス属各種の感受性、経口投与による漸次増量投与時の薬物動態と安全性、慢性肝機能不全者での反復投与時の薬物動態、オメプラゾール・タクロリムス・マイコフェノール酸との併用時の薬物動態などの検討成績が発表され、加えて、シクロデキストリンを用いる静注製剤の成人及び小児における薬物動態と安全性などの検討成績が発表された。

Table 4. Overall MIC Range, MIC₅₀ and MIC₉₀ for all 100 Cultures from Varicella-Zoster-Treated Subjects

Organism (n)	MIC (µg/mL)								
	VORL			TTRA			AMB		
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>A. fumigatus</i> (8)	0.06-0.5	0.25	0.5	0.03-1.0	0.25	0.25	0.25-7.0	1.0	1.0
<i>A. niger</i> (5)	0.25-0.5			0.25-0.5			0.25-0.5		
<i>A. terreus</i> (9)	0.2-0.5	0.3	0.5	0.12-0.25	0.12	0.25	0.5-4.0	1.0	4.0
<i>A. oryzae</i> (2)	0.2-0.5			0.06-0.125			0.5-4.0		
<i>A. nidulans</i> (3)	0.06-0.125			0.06-0.25			0.5-1.0		
<i>A. glaucus</i> (1)	0.5			0.5			4.0		
<i>A. nidulans</i> (1)	0.12			0.12			1.0		
<i>Aspergillus versicolor</i> (1)	0.0			1.0			0.5		
<i>Coniochaeta trichoclava</i> (1)	16.0			1.0			1.0		
<i>Neurospora</i> (1)	16.0			1.0			0.5		
<i>Blaschkea pusilla</i> (1)	0.0			1.0			0.5		

VORL, voriconazole; TTRA, triazolam; AMB, amphotericin B

Table 1. Summary of Pharmacokinetic Parameters

Parameter	Voriconazole (300 mg bid)				Voriconazole (300 mg bid) / (300 mg bid)	
	200 mg bid (n = 9)		300 mg bid (n = 9)		Ratio	
	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14
AUC (ng·h/mL) ^a	4300 (1619)	24,026 (16,519)	8276 (2761)	40,540 (18,378)	1.92	1.60
C _{max} (ng/mL) ^a	977 (366)	3307 (1688)	1762 (771)	4983 (1757)	1.90	1.51
T _{max} (h) ^a	2.1 (2.3)	1.7 (1.8)	1.7 (1.8)	3.0 (1.5)		
AMLC ^b	5.4 (2.3)		5.0 (1.9)			

^aArithmetic mean (standard deviation)
^bArithmetic mean (AUC₀₋₂₄/C_{max}), arithmetic mean of individual values (standard deviation)

Table 3. Adverse Events Experienced by More Than One Subject in any Period

Adverse Event	Voriconazole		Fluconazole
	300 mg bid (n = 9)	300 mg bid (n = 9)	400 mg OD (n = 6)
Total subjects with adverse events	6	8	5
Total adverse events	20	25	15
(non-treatment-related)	(3)	(13)	(5)
Total serious adverse events	2	1	0
(treatment-related)	(1)	(0)	(0)
Most common adverse events (all causality)			
Abdominal pain	2	0	1
Dryness	0	0	2
Abnormal vision	2	4	1
Photophobia	0	2	1

All events are numbers of subjects.

Table 2. Summary of Mean Plasma Pharmacokinetic Parameters for Voriconazole

Parameter	Cerivastatin subjects (n = 6)	Normal subjects (n = 6)	Comparison	95% CI
C _{max} (ng/mL) ^a	3413.2	4273.4	79.9%	44.8%, 143.4%
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL) ^a	28,128.1	28,966.4	97.1%	53.6%, 176.1%
Cl _r /F (L/h) ^a	3.55	6.93	51.3%	28.3%, 92.8%
T _{max} (h) ^a	1.42	1.17	0.25	-0.47, 0.97

^aValues are geometric means; comparison is ratio (%) of means. ^bValues are arithmetic means; comparison is difference of means.

Table 4. Summary of Treatment-Related Adverse Events Reported by Two or More Subjects per Subject Group

	Cerivastatin subjects (n = 6)	Normal subjects (n = 6)
Headache	2	1
Visual events	1	5

Table 5. Simulated PK Data for Pediatric and Adult Populations

	Pediatric		Adult	
	3 mg/kg	4 mg/kg	3 mg/kg	4 mg/kg
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	10,670	14,327	13,855	38,605
C _{max} (ng/mL)	889	1186	1155	3217

Data are reported as means following 6 mg/kg/q12h on Day 1 and maintenance dose 3 mg/kg/q12h
 Values derived from population PK analyses of 236 healthy volunteers

Table 6. Extrapolated PK Data for Pediatric Population

	Pediatric							Adult	
	5 mg/kg	6 mg/kg	7 mg/kg	8 mg/kg	9 mg/kg	10 mg/kg	11 mg/kg	12 mg/kg	4 mg/kg
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	17,783	21,340	24,897	28,453	32,010	35,567	39,123	42,680	38,605
C _{max} (ng/mL)	1482	1778	2075	2371	2668	2964	3260	3557	3217

Table 1. Summary of Mean Plasma Pharmacokinetic Parameters for Tacrolimus (n = 12)

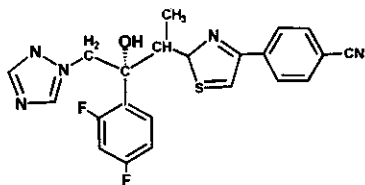
Parameter	Voriconazole + tacrolimus	Placebo + tacrolimus	Comparison	90% CI
AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL) ^a	1056.1	328.9	321%	269%, 383%
C _{max} (ng/mL) ^a	99.1	45.7	217%	186%, 252%
T _{max} (h) ^a	1.92	1.25	0.67	0.24, 1.09

^aValues are geometric means; comparison is ratio (%) of means. ^bValues are arithmetic means; comparison is difference of means.

Table 2. Summary of Treatment-Related Adverse Events Reported by More Than Two Subjects Within any Treatment Period

	Voriconazole (n = 14)	Voriconazole + Placebo + tacrolimus (n = 12)	Placebo + tacrolimus (n = 14)	Placebo (n = 14)
Abdominal pain	2	4	3	0
Headache	6	7	4	0
Abnormal vision	4	0	0	0
Vasodilatation	0	10	5	0
Diarrhoea	0	3	0	0

8. アゾール系合成抗真菌薬 Ravuconazole



同様に、比較的低分子であり、フルコナゾール耐性のカンジダに有効であり、アスペルギルスなどの糸状真菌に対しても抗真菌活性を有しており、特に *C.albicans* に対する抗真菌活性は既存・開発中のアゾール系抗真菌薬の中で最も強いと言われている。今回は、カンジダ症におけるフルコナゾールを対照薬とする二重盲検比較試験、HIV 陽患者におけるカンジダ症に対する効果、抗エイズ薬ネルフィナビルとの薬剤相互作用などの報告があった。

本物質は、エーザイが 1995 年に初めて発表したが、同社では開発は行われず、アメリカの Bristol-Myers Squibb 社に導出され、現在、欧米において広範な開発研究が行われている。本物質も、前述の CS-758 や Voriconazole と

TABLE 1: Ravuconazole Pharmacokinetic Parameters and Clinical Response

Parameter	Day	400mg x 1 day (n=7)	500mg x 5 days (n=8)	200mg x 5 days (n=8)
AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)*	1	7.1 (89)	2.00 (59)	5.10 (96)
	5	-	6.44 (96)	26.18 (80)
AUC _{inf} (µg·h/mL)*	-	55.39 (86)	-	-
C _{min} (µg/mL)	1	0.09 (69)	0.23 (87)	0.35 (113)
	5	0.17 (100)**	0.27 (83)*	1.15 (66)**
T _{1/2} (h)	5	101 (79)	-	-
48-hr MIC (µg/mL)	-	0.007	0.007	0.007
Cure (%)	-	27	48	74
Improvement (%)	9	40	39	21
Clinical Response (%)	-	67	87	95

*Concentration at 24 h post-dose; **Concentration at 5 days post-dose
Geometric mean (CV%); Mean (Min-Max)

CLINICAL RESPONSE - ALL TREATED AND CLINICALLY EVALUABLE SUBJECTS

Data Set / Clinical Response	Number (%) of Subjects		
	Ravuconazole	Fluconazole	Total
All Treated Subjects	N = 48	N = 23	N = 71
Cured	38 (79)	19 (83)	57 (80)
Failure	6 (17)	4 (17)	12 (17)
Unable to Determine	2 (4)	-	2 (3)
Clinically Evaluable Subjects	N = 36	N = 18	N = 54
Cured	31 (86)	14 (78)	45 (83)
Failure	5 (14)	4 (22)	9 (17)
Clinically Evaluable Subjects without Rifampin	N = 28	N = 18	N = 46
Cured	26 (93)	14 (78)	40 (87)
Failure	2 (7)	4 (22)	6 (13)

CLINICAL CURE RATES BY KEY PATHOGENS - MICROBIOLOGICALLY EVALUABLE SUBJECTS

Pathogen*	Number Eradicated / Number Isolated (%)		
	Ravuconazole N = 33	Fluconazole N = 17	Total N = 50
<i>Candida albicans</i>	31/33 (94)	14/16 (88)	45/49 (92)
<i>C. tropicalis</i>	2/2 (100)	1/1 (100)	3/3 (100)
<i>C. krusei</i>	2/2 (100)	1/1 (100)	3/3 (100)
<i>C. glabrata</i>	1/2 (50)	1/1 (100)	2/3 (67)
<i>C. cerevisiae</i>	0	1/1 (100)	1/1 (100)
Total pathogens	36/39 (92)	18/20 (90)	54/59 (92)

*A subject may have had more than 1 pathogen isolated pre-treatment

TABLE 1: Summary statistics for nelfinavir pharmacokinetic parameters

Pharmacokinetic Parameter	Day 1* (n=14)	Day 2* (n=14)	Day 29* (n=14)
C _{max} (µg/mL) Geometric Mean (CV%)	2.62 (25.3)	3.42 (20.6)	2.41 (22.5)
AUC(TAU) (µg·h/mL) Geometric Mean (CV%)	20.72 (32.1)	27.33 (25.1)	17.36 (33.9)
T _{1/2} (h) Mean (SD)	3.86 (0.92)	4.38 (1.48)	3.79 (1.28)
T _{max} (h) Median (min, max)	4.00 (2.00, 4.00)	3.00 (2.00, 4.00)	3.00 (3.00, 4.00)

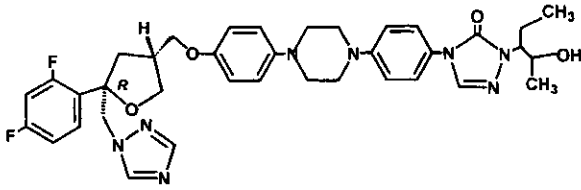
*N=14
N=14

TABLE 2: Statistical analysis of C_{max} and AUC(TAU) for nelfinavir

Pharmacokinetic Parameter	Treatment	Geometric Mean	Comparison	Ratio of Geometric Means Point Estimate (90% CI)
C _{max} (µg/mL)	Day 1*	2.62	Day 2 vs. Day 1 Day 29 vs. Day 1	1.307 (1.197, 1.427) 0.921 (0.843, 1.005)
	Day 2*	3.42		
	Day 29*	2.41		
AUC(TAU) (µg·h/mL)	Day 1*	20.72	Day 2 vs. Day 1 Day 29 vs. Day 1	1.319 (1.106, 1.456) 0.838 (0.756, 0.924)
	Day 2*	27.33		
	Day 29*	17.36		

*N=14
N=14

9. アゾール系合成抗真菌薬 Posaconazole



いる。経口剤としての開発が進められているが、側鎖末端の水酸基をリン酸化した Sch59884 の検討も進められている。今回は、経口剤について、癌治療により白血球が減少している患者での薬物動態、シクロスポリン・フェニトイン・リファブチンとの薬物相互作用などが報告されたが、それらのデータは入手出来なかった。また、基礎的な検討として、マウスにおける実験的ムコール症に対する効果と、マウスにおける *Pseudallescheria boydii* 実験感染治療に関する報告、各種の臨床分離真菌に対する試験管内抗真菌活性に関する数編の報告があった。

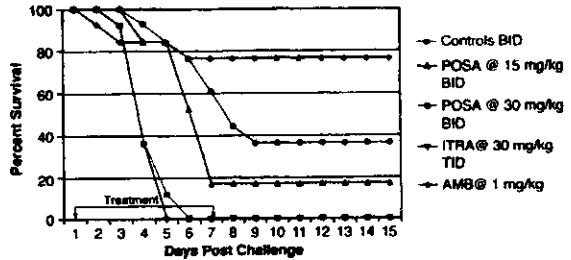
本物質は、1995年にアメリカの Schering-Plough 社から発表されたアゾール系抗真菌薬であり、イトラコナゾールと同様に分子量が大きく、アスペルギルス属などの糸状真菌にも活性を有して

Table 1. In Vitro Susceptibilities

Isolates	Antifungal Agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	
		24 hrs	48 hrs
#95-2650	POSA	0.25	0.25
	ITRA	0.25	0.25
	AMB	0.25	0.25
#98-1763	POSA	0.125	0.125
	ITRA	0.25	0.25
	AMB	0.25	0.25
#00-1194	POSA	2	8
	ITRA	2	8
	AMB	0.125	0.25

For the purpose of these studies, we considered isolates #95-2650 & #98-1763 to be posaconazole sensitive and isolate #00-1194 to be posaconazole resistant.

Graph 3. Isolate #00-1194 Survival Study



Graph 5. Isolate #00-1194 Tissue Burden Study - Kidneys

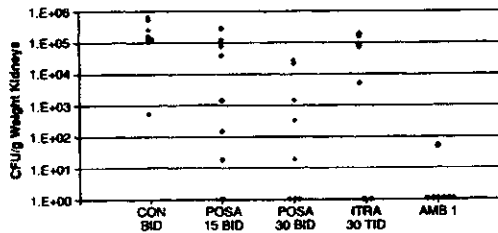


Table 1. In Vitro Activities of POSA, ITRA, FLU, and AMB Against 30 Clinical Isolates of *P. boydii*

Antifungal Agent	72 h MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
	Range	GM ^a	50% ^b	90% ^c
POSA	0.125-1	0.37	0.5	1
ITRA	0.5-4	1.31	1	4
FLU	32->64	-	64	>64
AMB	1-8	2.76	2	8

^a GM, geometric mean.

^b MIC at which 50% of the isolates were inhibited.

^c MIC at which 90% of the isolates were inhibited.

Table 2. Fungal Burdens in Spleens, Kidneys, and Brains of Mice Infected with 1×10^5 CFU/Mouse of *P. boydii* 00-180

Treatment Group (mg/kg)	Mean Log ₁₀ CFU/g Organ		
	Spleens	Kidneys	Brains
None (control)	4.373	4.604	4.754
POSA @ 10	3.683*	4.049	4.762
POSA @ 40	2.760*	2.350*	3.104*
ITRA @ 30	3.887*	4.284	4.605
FLU @ 5	3.938	4.240	4.478
FLU @ 20	2.886*	3.233*	2.991*

* $P < 0.05$ in comparison with control group.

10. 抗真菌性合成ペプチド XMP.293 / XMP.620

FIGURE 4: *In Vitro C. albicans* Fungicidal Activity of Amino-Terminal and D-Amino Acid Substitutions of XMP.293

XMP	Sequence	MIC (µg/mL)
293	K W L I Q L F H K K	0.5-1.0
355	P W L I Q L F H K K	0.25
356	ACP* W L I Q L F H K K	2
620	W W L I Q L F H K K	2

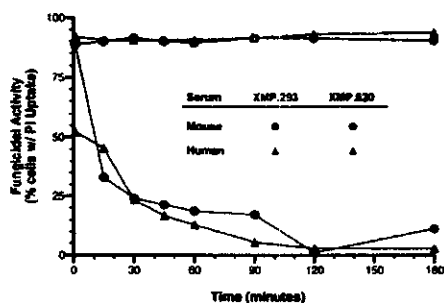
* acetylated proline

同社では、リコンビナント DNA 技術及びペプチド化学合成技術を応用して、BPI のドメイン3のペプチド (アミノ酸の 142~169) の各種誘導体を XMP 抗真菌ペプチドとして創製し、各種の評価を行ってきている。既に、XMP.293 については各種の検討成績を発表しているが、活性が弱く、生体内での不安定性などもあり、医薬品としての開発は躊躇されていた。今回は、27種類の誘導体の構造-活性相関研究において、XMP.620 が優れた殺真菌活性を示すことが確認されたという報告があった。

FIGURE 3: *In Vitro C. albicans* Fungicidal Activity of Hydrophilic Amino Acid Substitutions at Glutamine

XMP	Sequence	MIC (µg/mL)
293	K W L I Q L F H K K	0.5
744	K W L I Y L F H K K	2
745	K W L I T L F H K K	2
746	K W L I C L F H K K	32
747	K W L I S L F H K K	2
748	K W L I H L F H K K	4
754	K W L I N L F H K K	8
755	K W L I M L F H K K	2

FIGURE 6: Serum Stability of XMP.293 and XMP.620



アメリカのバイオベンチャー企業である Xoma 社では数年前から Bactericidal/Permeability-Increasing Protein (BPI) の研究を進めており、その蛋白のドメイン2は抗細菌活性があり、ドメイン3は抗真菌活性があることを解明してきた。

FIGURE 1: *In Vitro C. albicans* Fungicidal Activity of Truncated Peptides

XMP	Sequence	MIC (µg/mL)
13	K S K V G W L I Q L F H K K	4
97	K S K V K W L I Q L F H K K	4
284	S K Y K W L I Q L F H K K	2
286	K Y K W L I Q L F H K K	2
289	V K W L I Q L F H K K	2
293	K W L I Q L F H K K	0.5-1
296	W L I Q L F H K K	4
304	L I Q L F H K K	>64
318	I Q L F H K K	inactive#64
319	Q L F H K K	inactive#64

FIGURE 2: *In Vitro C. albicans* Fungicidal Activity of AIB Substitutions in Different Positions of Peptide XMP.293

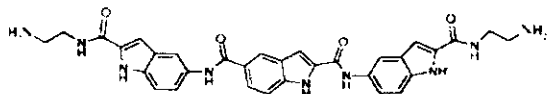
XMP	Sequence	MIC (µg/mL)
293	K W L I Q L F H K K	0.5
820	AIB W L I Q L F H K K	1
823	K AIB L I Q L F H K K	8
825	K W AIB I Q L F H K K	8
819	K W L AIB Q L F H K K	4
801	K W L I AIB L F H K K	2
817	K W L I Q AIB F H K K	8
816	K W L I Q L AIB H K K	32
821	K W L I Q L F AIB K K	4
815	K W L I Q L F H AIB K	4
822	K W L I Q L F H K AIB	2

FIGURE 5: *In Vitro* Fungicidal Spectrum of XMP.293 and XMP.620

Species	XMP.293		XMP.620	
	MIC (µg/mL)	MFC (µg/mL)	MIC (µg/mL)	MFC (µg/mL)
<i>C. albicans</i> SL11	1.5-2.0	4.0	4.0	16.0
<i>C. dubliniensis</i> 30485	1.0	-	4.0	-
<i>C. glabrata</i> 3005 (Ph ⁺)	4.0	16.0	8.0	32.0
<i>C. lusitana</i> 42720	2.0	-	2.0	-
<i>C. parapsilosis</i> 23013	2.0	8.0	16.0	64.0
<i>A. fumigatus</i> 13073	2.0	4.0	16.0	16.0
<i>C. neoformans</i> 12080	0.125	0.125	0.125	0.125
<i>F. verticilli</i> 44388	4.0	-	0.5	-
<i>P. marneffei</i> 34180	1.0	-	4.0	-
<i>T. mentagrophytes</i>	0.5	0.5	1.0	1.0
<i>F. oxysporum</i>	1.0	-	2.0	-
<i>A. Niger</i>	1.0	-	4.0	-

11. ポリヘテロ環状化合物 GL047296 及び類縁物

GL047296



MW = 605.6

今回は、それらの化合物のうち、酵母 *C.albicans* に MIC 11.1 μ M を示す GL047296 などの一連の化合物の中に *C.albicans* に MIC 2.8 μ M、*A.fumigatus* に MIC 3.1 μ M を示す GL886217 が得られていることの報告があった。*In vitro* 抗真菌活性、*in vivo* カンジダ症治療実験、マウスでの薬物動態、*in vitro* でのフルコナゾールとの相乗効果などの検討は、GL047296 及び GL663142 に関して行われており、GL886217 は生体内での代謝が著しいので評価対象とはされていない。

Broad-Spectrum Fungicidal Action of GL047296

Pathogen	GL047296		Amphotericin B	
	MIC (μ g/ml)	MFC (μ g/ml)	MIC (μ g/ml)	MFC (μ g/ml)
<i>C. albicans</i>	2	4	0.3	0.3
<i>C. tropicalis</i>	1	2	0.5	2
<i>C. glabrata</i>	1	2	0.5	0.5
<i>C. parapsilosis</i>	0.5	4	0.5	2
<i>C. krusei</i>	2	4	1	1
<i>C. kefyr</i>	0.5	4	0.5	2
<i>C. lusitanae</i>	1	1	0.5	1
<i>A. guilliermondii</i>	2	2	0.5	1
<i>C. dubliniensis</i>	2	2	0.5	1
<i>A. fumigatus</i>	>25	>25	2	2
<i>A. flavus</i>	>25	>25	4	4
<i>A. niger</i>	6.3	6.3	1	2
<i>A. terreus</i>	3.1	12.5	2	>8
<i>C. neoformans A*</i>	8	8	0.3	0.5
<i>C. neoformans B*</i>	4	8	0.5	0.5
<i>C. neoformans C*</i>	1	2	0.5	1
<i>C. neoformans D*</i>	8	8	0.5	0.5
<i>Fusarium sp.</i>	1.6	6.3	4	4
<i>B. dermatitidis</i>	6.3	6.3	1.6	1.6
<i>C. immitis</i>	6.3	12.5	0.8	3.1
<i>P. brasiliensis</i>	3.1	3.1	0.4	0.4
<i>H. capsulatum</i>	1	1	0.3	0.3

*serotype

Drug Interaction *In Vitro*

- GL663142 is strongly synergistic with fluconazole against a fluconazole-resistant *C. albicans* isolate

Pathogen	GL663142		Other Drug		Combination		
	MIC (μ g/ml)	MFC (μ g/ml)	Drug	MIC (μ g/ml)	MFC (μ g/ml)	FCI (I or S)	FFC ₁ (I or S)
<i>C. albicans</i>	8	>8	SFC	>256	>256	2 (I)	2 (I)
<i>C. albicans</i>	4	>8	Fluconazole	>256	>256	<0.26 (S)	≤0.28 (S)
<i>A. flavus</i>	1	>8	SFC	>400	>400	2 (I)	2 (I)
<i>A. flavus</i>	1	>8	Amphotericin B	2	>8	0.75 (S)	2 (I)
<i>A. fumigatus</i>	>8	>8	Itraconazole	>12.5	>12.5	2 (I)	2 (I)

S = synergy
I = indifference

アメリカのバイオベンチャー企業 Genelabs Tech. 社では、いわゆるゲノム創薬の一環として、真菌の DNA 二重螺旋の minor groove に特異的に結合するカチオン分子を探索して、抗真菌活性を有する数種類の化合物を得ている。

Compound	<i>C. albicans</i> MIC ₅₀ (μ g/ml) (n=31)	<i>A. fumigatus</i> MIC ₅₀ (μ g/ml) (n=21)	CEM Cells %Growth relative to no compound*
GL047296	15	Not Done	95±6
GL663142	4	Not Done	105±10
GL528988	8.8	0.6	59±4
GL610274	4.6	2.6	33±2
GL886217	2.7	3.0	82±5
Amphotericin B	0.9	1	8±1
Fluconazole	>14	Not Done	103±5

*Value ± Standard Deviation

In Vitro Activity

- GL663142 has significant activity against *C. albicans* and non-*albicans* *Candida* species as well as *A. flavus*

MIC₅₀ (μ g/ml) towards *C. albicans*

GL047296 (n=31)	GL663142 (n=31)
15	4

MIC (μ g/ml) towards other species

Species	GL047296	GL663142
<i>C. tropicalis</i>	4	2
<i>C. glabrata</i>	4	4
<i>C. parapsilosis</i>	2	1
<i>C. krusei</i>	8	8
<i>C. kefyr</i>	4	2
<i>C. lusitanae</i>	2	2
<i>A. fumigatus</i>	>35	>35
<i>A. flavus</i> (00-89)*	Not done	1

*isolate number

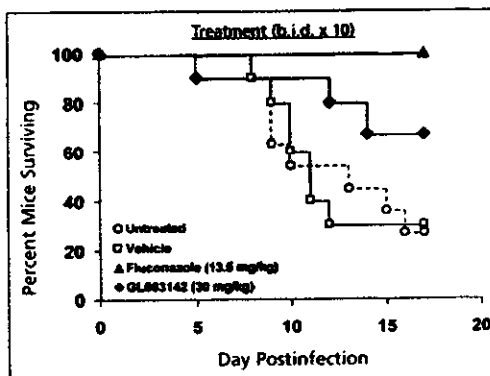
Pharmacokinetics

- GL663142 is stable towards metabolic degradation in mice
- GL663142 is rapidly absorbed with i.p. administration

Compound	Plasma half-life (min)	Metabolic products in plasma
GL047296	47	Observed
GL663142	135	Not observed

In Vivo Activity

- GL663142 showed a trend toward efficacy in prolonging survival of mice with systemic candidosis in a dose-responsive manner (15 ml/kg data not shown)



D. 考察

本研究協力者は、新規抗真菌薬の開発状況を調査するため、2001年12月16日～19日の4日間に米国シカゴ市にて開催されたアメリカ微生物学会主催のインターサイエンス会議に参加し、同学会において発表された11品目の新規抗真菌薬に関する情報を収集した。本報告書は、それらの新規抗真菌薬の開発の経緯を概説し、収集したデータを収載して、本研究班の研究者に情報を提供することにより、各領域の調査研究に協力することを目的としている。

新規抗真菌薬の基礎的・臨床的評価は、材料又は症例が得やすいカンジダ、アスペルギルスに限定されるので、本報告書の中には、本研究班の主要課題である希少真菌種による輸入真菌症などに対する活性や有効性のデータは無い。しかしながら、記述した新規抗真菌薬には、それら希少真菌種に対する潜在的な有効性も期待されるので、耐性真菌症を含む通常の真菌症に対する適応が承認されて、臨床に導入されるならば、世界各地の研究機関により、本研究班の主要課題である希少真菌種による輸入真菌症などに対する活性や有効性の検討成績も蓄積されることと思われる。

「研究の方法」の部において簡単に述べた、ゲノミックス/プロテオミックス技法による新規抗真菌薬の探索研究は盛んに検討されており、実用化に近づいている領域としては、アゾール系抗真菌薬に対する耐性機序の1つである「排泄ポンプ」の阻害剤の研究がある。FEPI と略称される排泄ポンプ阻害剤は、今回の会議ではアメリカの Microcide 社（合併により Essential Therapeutics と改称）から Milbemycin

α -2 の各種誘導体が発表されており、特に毒性の軽減と水溶性の改善が主要課題であるとのことであった。同社では、別の抗真菌標的として、酵母のチュブリン重合を阻害する物質の探索も行っている。アメリカの DuPont 社では、*C.albicans* の *N*-myristoyltransferase を標的として阻害剤の探索研究を行っているが、未だ興味深い化合物は発見されていないようであり、今回の会議では探索法の確立に関する報告のみが行われた。ゲノミックス/プロテオミックス技法は、探索研究以外にも、作用機序の解明などにも応用されており、例えばアゾール系抗真菌薬の作用標的である真菌エルゴステロールの生合成経路は、遺伝子クラスターを形成しているので、作用機序が未知である化合物が、そのクラスターの何れかの遺伝子発現を阻害又は促進したり、遺伝子クラスターから産生される複数の蛋白に影響を与えることが確認されるならば、その化合物の作用対象は真菌エルゴステロールの生合成経路であると推定できるというアプローチである。同会議では、そのような報告が多数報告され、シンポジウムにおいても論議されていた。

一方、各種抗真菌薬に対する各種の臨床分離真菌の感受性の推移、耐性の頻度なども熱心に論議されており、特に、Bristol-Myers Squibb 社が数年前に抗細菌薬の市販後調査の一環として組織した SENTRY サーベイランスシステムでは、臨床分離のアスペルギルス属各種のアゾール系抗真菌薬感受性サーベイランスも実施しており、今回は Ravuconazole を対象とし、新旧各種アゾール系抗真菌薬を対照とした検討成績を発表していた。

平成 13 年度厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)
「輸入真菌症等真菌症の診断・治療法の開発と発生動向調査に関する研究」

新規抗真菌薬開発の動向に関する資料文献収集と論評

研究協力者 山口 英世 帝京大学医真菌研究センター所長

研究要旨

深在性真菌症の治療または予防に適用可能な抗真菌薬は、少数に限られ、しかも各薬剤とも臨床的有用性にかかなりの限界がある。したがって、既存薬を上回るかまたはそれを補う特性をもつ新しい抗真菌薬（既存薬の新規製剤を含む）の早急な開発が望まれる。このようなニーズに応えるべく、有望な候補薬剤について研究・開発が現在国内外とも精力的に進められている。実際の臨床開発は欧米のほうはやや先行しており、日本で未開発かまたは開発途上にある薬剤でもすでに臨床試験が終了している例や、承認を済ませて日常診療に使用されている例もみられる。

本研究においては、近年開発された新しい抗真菌薬の特徴と臨床的有用性に関する知見、ならびに国内外における臨床試験の進行状況を調査した。

A. 研究目的

過去 20 年間に *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans*, 接合菌などの病原真菌に起因する深在性真菌症は確実に増加の一途を辿ってきた。加えて、*Fusarium* spp., *Trichosporon* spp.その他の日和見真菌による新興真菌症や、fluconazole 耐性 *Candida albicans* の感染もますます多くみられるようになった。これらの真菌症は、悪性腫瘍などの基礎疾患をもつこと、骨髄移植などの高度先端医療を施行されていることなどによって易感染状態に陥った患者ではとりわけ発生頻度が高く、しかも重篤な病態と高い死亡率とが相まって、その予防と治療の重要性は増すばかりである。この問題をより深刻にしている理由は、多くの

深在性真菌症の診断とくに早期診断が困難な場合が多く、診断が確定した後では既存の抗真菌薬による現行の治療法が奏効しない症例が少なくないことにもある。

抗細菌化学療法剤と比較すると、抗深在性真菌症治療薬は、数の点でも有用性の点でもかなり見劣りするの事実である。現在わが国で適用可能な薬剤は、ポリエン系の amphotericin B (AMPH-B; 注射)、フロロピリミジン系の flucytosine (5-FC; 経口)、イミダゾール系の miconazole (MCZ; 注射)、それにトリアゾール系の fluconazole (FLCZ; 経口・注射) と itraconazole (ITCZ; 経口) を加えた計 5 成分 6 製剤を数えるに過ぎず、しかも有効性、安全性、さらには使用上の利便性や医療経済性のなどの

点で各薬剤の臨床的有用性は、かなり制約されている。したがって、既存薬を上回るか、さもなければそれを補う特性をもつ新しい抗真菌薬または製剤の早急な開発と臨床への導入が不可欠である。

このような背景のもとに、わが国および欧米において臨床試験段階に入っている開発候補抗真菌薬を対象として、各薬剤の化学的または製剤学的特性、生物学的活性、および臨床的有用性に関する文献的調査を行った。なお調査対象薬剤には、欧米ですでに承認取得・実用化に至っていてもわが国では未開発または開発中の場合はそれを含めることとした。

B. 研究方法

調査対象とする抗真菌薬を次の 4 つのカテゴリーに大別した。(i) ポリエン系（とくに amphotericin B）の脂質担体制剤、(ii) 旧世代トリアゾール系の新規製剤（プロドラッグまたは可溶化製剤）、(iii) 新世代トリアゾール系、(iv) エキノカンジン系（カンジン系）。各カテゴリーの新規開発薬剤に関して重要と考えられる文献を、1990 年代後半以降の関連学術雑誌の検索によって選び出し、包括的な解説、論評および考察を行った。

C. 研究結果

I. 新規抗真菌薬開発の全般的状況

わが国では ITCZ（1993 年）以後、深在性真菌症に対する新規治療薬は 1 つも臨床に導入されておらず、その結果、新規薬剤への臨床的ニーズは増す一方である。欧米ではこの間、AMPH-B の脂質担体制剤が幾つか実用化されているものの、全般的な状況はわが国と大差ない

とよい。この現状に 대응べく、現在国内外では様々なクラス（基本構造）またはタイプ（剤型）の新しい抗真菌薬の候補化合物の探索と研究開発が精力的に進められている¹⁻⁸⁾。そのなかで 10 指に余る候補薬剤がわが国および（または）欧米において第 I 相から第 III 相までのいずれかの段階の臨床試験に入っている（Table 1）。これらは次の 3 つのカテゴリーに大別される。(i) ポリエン系脂質担体制剤 lipid-vehicle polyenes、(ii) 旧世代トリアゾール系のプロドラッグまたは可溶化製剤 prodrug or solubilized formulation of old generation triazoles (iii) 新世代トリアゾール系 new generation triazoles、(iv) エキノカンジン系 echinocandins (カンジン系 candins)。

大多数の薬剤については海外での開発が先行しており、とくに目立つのがわが国におけるポリエン系脂質担体制剤開発への取り組みの遅れである。その一方、国内で独自に開発が進められている薬剤（NS-718）や日米欧で同時開発されている薬剤（micafungin）、またもともと日本の企業が創業したものが海外へライセンスが導出されて欧米で開発されている薬剤（ravuconazole）などの例もみられる。これらの臨床試験に入った薬剤に加えて、ポリエン系脂質担体制剤やトリアゾール系化合物のなかには、前臨床段階にあるものがさらに幾つか報告されている。

II. ポリエン系脂質担体制剤

1. 初期に開発された AMPH-B 脂質担体制剤

ポリエン系化合物（すべて微生物生産物）の幾つかは、すでに真菌症の全身療法薬および（ま