

たは) 局所療法薬として使用されている。そのなかで最も代表的な化合物は、1956年に米国で発見された amphotericin B (AMPH-B)である。その数年後に開発された注射用通常製剤(デオキシコール酸複合体; Fungizone®)は、わが国でも1960年代初頭から臨床に導入され、今尚重篤な深在性真菌症に対する治療薬の”gold standard”として世界中で汎用されている。AMPH-B 通常製剤の最大の欠点は毒性が強いことにあり、その毒性軽減と有効性増大を目標とする新規製剤の開発が以前から行われてきた。この条件に適うとして有望視されたのが AMPH-B の脂質担体制剤である。欧米諸国では次の3つのタイプの製剤がすでに臨床開発を終えて上市されている。(i) 単層リポソームタイプ、(ii) 脂質複合体タイプ、(iii) コロイド分散タイプ。Table 2 に示すように、各製剤には、形状、粒子サイズ、脂質組成、AMPH-B 含量、さらには薬物動態などの点で特徴的な相違がみられる。しかしいずれの製剤も AMPH-B 通常製剤にくらべて毒性が低く、高用量の投与が可能であることが従来の動物実験や臨床試験から確かめられている⁹⁻¹¹⁾。問題はその有効性であり、とくにリポソーム製剤 AmBisome については、治療、empirical therapy、および予防投与における有用性の評価を目的とした通常製剤、他の脂質担体制剤またはアゾール系薬剤などとの比較臨床試験が現在も欧米で行われており、その成績を最近の報告¹²⁻²⁰⁾にみることができる。この AMPH-B リポソーム製剤については、わが国でも AmBisome®と同一の製剤(SM-26000)の臨床試験が進行中であり、とくに侵襲性アスペルギルス症などの重篤な深在性

真菌症に対してどの程度の有効性が得られるかが注目される。

2. AMPH-B の lipid nanosphere 製剤(SN-718)

前項の製剤とは別に、わが国の製薬企業が独自に開発したユニークな AMPH-B 脂質担体制剤の臨床試験が数年前から国内で進められている。NS-718 とよばれるこの製剤は、ダイズ油と精製卵黄レシチンからなる脂質微粒子(lipid nanosphere)中に AMPH-B 溶液を封入して注射用に製剤化したものである。NS-718 の最大の特徴は、他の脂質担体制剤にくらべて粒子サイズが小さいこと(25~50nm 径)にある¹⁵⁾(Table 2)。その結果、本製剤は、AMPH-B の通常製剤や他の脂質担体制剤とことなり、肝臓などの網内系に捕捉されず、そのために血中濃度が比較的長時間維持される。この理由から、NS-718 については低用量療法が可能となり、したがって毒性軽減がはかれるという利点をもつ。事実、ラットの侵襲性肺アスペルギルス症モデルおよびマウスの肺クリプトコッカス症モデルを用いた *in vivo* 実験において、本製剤は AMPH-B の通常製剤およびリポソーム製剤と同等以上の治療効果を示した²¹⁻²³⁾。

3. 前臨床試験段階の新規 AMPH-B 脂質担体制剤

それ以外にも幾つかの新しいタイプの AMPH-B 脂質担体制剤が開発され、現在前臨床評価が行われている。その第1は、AMPH-B を poly(ethylene oxide)-block-poly(β -benzyl-L-aspartate)ミセルに、薬剤/担体比 1:19 で取り込ませてつくった製剤であり、平均粒子サ

イズは $26 \pm 4 \text{ nm}$ と NS-718 よりもさらに小さい^{24, 25)}。この製剤では AMPH-B 分子の凝集が起こりにくくなる結果、AMPH-B 通常製剤にくらべて溶血活性が低下する一方、*in vitro* 抗真菌活性は強くなるという。

第 2 は、AMPH-B のリポソーム (疎水性) をさらにポリエチレングリコール(PEG)でコートして表面を親水性に変えた製剤である。このように親水性高分子で覆われたリポソームは、表面に水を引きつけるため、網内系への吸着や貪食を阻止し、その結果、長時間循環系に留まり、感染巣での貯留性が高まる。Long circulating liposome または “Stealth liposome” などとよばれるゆえんである。事実、AMPH-B の PEG 化リポソーム製剤は、AMPH-B 通常製剤にくらべて、*in vitro* 抗真菌活性はまったく変らないのに、正常マウスに単回投与した場合の最大耐薬量 (maximum tolerated dose, MTD) は 18 倍も高くなることや、重篤なカンジダ症やアスペルギルス症の動物モデルにおいて本製剤の単回投与が通常製剤やリポソーム製剤の反復投与と同等以上の治療効果を示すことが報告されている²⁶⁻²⁸⁾。

第 3 の脂質担体は、cochleate lipid cylinder とよばれるものである。負の荷電をもつ単層の phosphatidyl serine の小胞 (1 種のリポソーム) に Ca^{2+} を添加すると、小胞同士が融合して平らなシートをつくり、やがてコイル状になって空間のないラセン状の多層円柱を形成するところから、この名がつけられた。このようにして作られる cochleate lipid cylinder は、以前からペプチド、DNA、薬剤などの送達担体 (とくに経口投与の場合の) としての有用性が検討

されてきた。

AMPH-B の cochleate lipid 製剤 (C-AMPH-B) は、 Ca^{2+} 、dioleoyl phosphatidylserine と AMPH-B を 10:1 のモル比で含み、500nm 以下の粒子サイズをもつ。その *in vitro* ならび *in vivo* 抗真菌活性は、AMPH-B の通常製剤やリポソーム製剤と同等である一方、安全性はきわめて高く、マウスは 50mg/kg (静注または経口) の反復投与にも耐えられるという。これらの予備的試験成績は第 39 回 ICAAC (1999 年) で報告されたが、より詳細な検討が待たれる。

4. Nystatin 脂質担体制剤

Nystatin (NYS) は、AMPH-B と同じポリエーテル系に属する抗真菌化合物であるが、従来は局所療法剤や腸管内 *Candida* 発育抑制のための経口剤としてのみ使用されてきた。最近 NYS のリポソーム製剤 (Nyotran®) が開発され、前臨床試験の結果から、抗真菌活性を保持したまま毒性を著しく軽減することが判明し、現在欧米諸国において第 II 相ないし第 III 相の臨床試験が進行中である。有効性に関する結論はまだ得られていないが、予想通りヒトにおいても本剤の安全性はかなり高いことが第 40 回 ICAAC (2000 年) で報告された。

III. 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

既存の 2 つのトリアゾール系抗真菌薬 fluconazole (FLCZ) と itraconazole (ITCZ) の特性をさらに改良することを目的として、近年進歩の著しい薬物送達システムを利用した製剤が

幾つか考案された。そのなかで国内での臨床開発が最も進んでいるのは FLCZ リン酸化プロドラッグ(UK-292,663)であり、2001 年までに第 II/III 相臨床試験が終了した。これに続いて ITCZ の新規製剤として経口用ならびに注射用の可溶化製剤の第 II/III 相の臨床試験が進行中である。

1. FLCZ のリン酸化プロドラッグ(UK-292,663)

このプロドラッグ (Fig.1)は、体内に入るとホスファターゼによって速やかに FLCZ とリン酸とに分解される。FLCZ 自身もトリアゾール系抗真菌化合物としては異例の高い溶解性 (4mg/ml) をもつが、それでも静脈内投与に際しては大量の輸液とともに点滴注入する必要がある。UK-292,663 の開発戦略は、溶解性をさらに高めて静脈内投与時の輸液量を減らすことにあり、これによって用法上の利便性のみならず循環系への負担の軽減による安全性の向上もはかれるという利点がある。実際、本化合物の溶解性は約 100mg/ml と高く、静脈内ポール (1 ショット) 投与も可能となった。主要先進国のなかで本製剤の臨床開発を進めているのはわが国だけであり、2001 年に臨床試験が終了しており、現在承認申請準備中といわれる。

2. ITCZ の可溶化製剤(JK1211 および ITR-IV)

ITCZ は、FLCZ よりも抗真菌活性が強く、抗真菌スペクトルも広いという利点をもつところから、FLCZ が無効とされる肺アスペルギルス症などの糸状菌による感染症にも有効である。しかし ITCZ は脂溶性が高いために、注射用製

剤はこれまで実用化されておらず、経口剤 (カプセル剤) のみが使用されてきた。そのカプセル剤についても、腸管からの吸収が不安定であること、とくに低酸症の患者や急性白血病などの重篤な基礎疾患をもつ患者では著しく吸収が不良であることが本剤の臨床的有用性を大きく制約している。JK1211 は、この欠点を克服することを目的に創薬された ITCZ の経口用可溶化製剤(oral suspension)であり、可溶化には 40%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(HP-β-CD)が用いられている²⁹⁾。その結果、腸管吸収が改善されたばかりか、プロトンポンプ阻害剤の影響も受けることなく、骨髄移植後のハイリスク患者においても良好な体内動態が得られるようになった²⁹⁻³¹⁾。空腹時に経口投与した場合には、従来のカプセル剤とくらべて、AUC および Cmax はいずれも 30%程度増加すると報告されている³¹⁻³³⁾。この可溶化製剤の出現によって、ITCZ 経口療法の適用拡大がはかれる可能性を示唆する臨床試験成績も得られている³⁴⁾。

同様に HP-β-CD を担体とする ITCZ の静注用可溶化製剤(intravenous solution) (ITR-IV) も開発され³¹⁾、侵襲性アスペルギルス症をはじめとする重篤な真菌症の治療における有用性が期待されている³⁵⁾。

しかし可溶化製剤とはいえ、有効成分である ITCZ の薬物代謝、安全性、薬物間相互作用、耐性獲得などに関する特性は、カプセル剤と基本的には変わらないようである。

3. 新世代トリアゾール系抗真菌薬

既存のトリアゾール系抗真菌薬(FLCZ, ITCZ)

とはことなる化学構造をもつ 3 種の化合物が新たな抗真菌薬の候補として臨床試験に入っている^{6, 8, 29)}。FLCZ タイプの構造をもつ voriconazole および ravuconazole, それに ITCZ タイプの posaconazole である (Fig.1)。海外諸国とくに米国においては、voriconazole の一部真菌症に対する適用が承認されている。このうち国内で臨床試験が進められているのは、voriconazole のみである。3 薬剤とも脂溶性が高く、長所・短所を含めて多少とも ITCZ と似た生物学的特性をもつ。長所としては、FLCZ とくらべて、抗真菌スペクトルが広いこと、FLCZ 耐性 *C. albicans* に対してもある程度の活性を示すこと、*C. glabrata* や *C. krusei* などの FLCZ 低感受性 *Candida* に対しても活性であること、*Aspergillus* spp. その他の糸状菌や二形性真菌に対する活性も比較的強いこと、などがあげられる。一方、接合菌、*Fusarium* spp., 黒色真菌などに対する活性は、分離株によって差異がみられるようである。

Voriconazole は、*Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Fusarium* spp., 二形性真菌などを含む広範囲の病原真菌に対して FLCZ の 10~100 倍も強い *in vitro* 活性をもち³⁶⁻⁴⁹⁾、幾つかのアスペルギルス症動物モデルにおいてもすぐれた治療効果が確認されている^{50, 51)}。また欧米での第 II 相臨床試験において咽頭カンジダ症、食道カンジダ症、侵襲性アスペルギルス症などに対する有効性を示す成績が得られている²⁹⁾。また最近の易感染患者での食道カンジダ症に対する FLCZ との比較試験では、少なくとも FLCZ と同等の治療効果をもつことが確認された⁵²⁾。さらに *Scedosporium*

apiospermum (= *Pseudallescheria boydii*) 感染症患者においても voriconazole の有効性が報告されている^{53, 54)}。FLCZ タイプだけあって、経口投与された voriconazole の bioavailability はヒトでも約 80% と良好であり、血漿タンパク質結合率は 44-67% ととどまる。

Posaconazole (SCH-56592) の分子構造は ITCZ によく似ており、塩素の代わりにフッ素置換基を、またジオキサラン環の代わりにフラン環をもつ点だけがことなる。本化合物の前臨床試験からは、*Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cr. neoformans*をはじめ、*Fusarium solani*, *Scedosporium apiospermum* といった emerging fungal pathogen *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* その他の二形性真菌、さらには接合菌、黒色真菌感染症起因菌、皮膚糸状菌などに至るまで voriconazole 以上に幅広い病原真菌に対して *in vitro* および *in vivo* 活性を示すことが報告されている⁵⁵⁻⁶²⁾。また ITCZ と同様、posaconazole のヒトでの半減期は比較的長い (>18 時間)。本薬剤の臨床試験に関する成績の報告はまだみられないが、FLCZ や ITCZ が奏効しない深在性真菌症への適用が期待される。

Ravuconazole (BMS-207147, ER-30346) は、同じ FLCZ タイプの voriconazole と同様に広い抗真菌スペクトルをもち、*C. albicans*, *A. fumigatus*, *Cr. Neoformans*, *H. capsulatum* などの全身感染動物モデルにおいてもすぐれた治療効果を示す^{29, 62-73)} 実験動物では良好な薬物動態を示し、経口投与での bioavailability は 47-74%、血中半減期は 4.5h (ラット)、8.8h (イヌ) といった値が得られている。

そのほか国内外で以前から臨床試験が行われ、現在開発が中断しているトリアゾール系化合物として M-16354 (D 0870) がある。本化合物を ITCZ とくらべると、*Aspergillus* spp. に対する *in vitro* 活性は幾分弱い、*Candida* spp. とくに *C. tropicalis* や *C. parapsilosis* または FLCZ 耐性 *C. albicans* に対してはかなり強力な活性を示す^{29, 66, 74, 75}。これまで行われた AIDS 患者の口腔咽頭カンジダ症に対するパイロット臨床試験から、本薬剤治療の有効性が認められている⁷⁵。

4. その他のトリアゾール系化合物

さらに幾つもの新しいトリアゾール系化合物が前臨床段階にあって臨床開発が検討されている。その多くは前出の *vavuconazole* と同様に、わが国の製薬企業が創薬したものである。TAK-457,⁷⁶⁻⁷⁸ SS750⁷⁹、Syn 2903 と関連誘導体⁸⁰、CS-758(R-120758)⁸¹ などが代表例としてあげられる。

IV. エキノカンジン系 (カンジン系)

1. 開発の背景と経緯

従来の抗真菌化学療法の主役となっているポリエン系 AMPH-B は、真菌細胞膜の必須構成成分であるエルゴステロールを、また FLCZ や ITCZ といったアゾール系薬剤はその合成経路の key enzyme (P450_{14DM}) を作用標的とする¹⁾。これらの既存薬を凌ぐ臨床的有用性をもつ抗真菌薬を得るための最も重要なアプローチは、よりすぐれた選択毒性を発揮する新たな作用メカニズムをもつ抗真菌化合物の探索である。そうした可能性を秘めた作用標的として考えられ

てきたのが真菌細胞壁成分の合成系である^{82,83}。

β -グルカンは、接合菌を除くすべての真菌の細胞壁に豊富に存在し、キチンおよびマンナン蛋白質とともに真菌細胞壁の主要な高分子構成成分として強固でしかもダイナミックな細胞壁構造を維持するのに不可欠な役割を果たしている。グルコースのホモ重合体である β -グルカンには、グリコシド結合様式をことにする 2 つのタイプの重合体、すなわち (1 \rightarrow 3)- β -グルカンと (1 \rightarrow 6)- β -グルカン、がともに存在する。(1 \rightarrow 3)- β -結合残基からなるらせん状にからまった 3 本のコイル鎖がロープ様の微細線維を形成し、その処々に (1 \rightarrow 6)- β -結合側鎖が生じている。このコイル鎖が規則的に集合して高次構造をつくると、細胞壁はその構造を保持するのに十分な強度をもつようになる。グルコースの重合反応を触媒して (1 \rightarrow 3)- β -グルカンを合成する酵素は、(1 \rightarrow 3)- β -glucan synthase とよばれる。この酵素は細胞膜に結合し、大小 2 つの機能的サブユニットからなる。前者 (210 kDa) は、FKSI 遺伝子がコードする細胞膜に組み込まれた catalytic subunit であり、UDP-グルコースからグルコースをグルカン微細線維へ取り込ませる。これに対して、小さいほうのサブユニット (27kDa) は、ROHI 遺伝子によってコードされる soluble regulatory subunit であり、GTPase 活性をもち、catalytic subunit と結合してこれを活性化する⁸⁴。

このように (1 \rightarrow 3)- β -glucan synthase は、真菌の細胞壁新生、したがって真菌の発育、に不可欠な酵素であるところから、もしこの活性が阻害されるならば、真菌は致命的な影響 (殺菌的作用) を受けることになる。さらに (1 \rightarrow 3)-

β -glucan synthase が真菌のみに存在する（ヒトに存在しない）ことを考え併せると、本酵素はきわめて選択性の高い抗真菌作用標的とみなすことができる。そうした特異的作用メカニズムをもつ抗真菌物質が抗真菌薬の有望な開発候補として期待されてきたのは当然といえよう。

1970年代から1980年代にかけて、echinocandin 群、pneumocandin 群、mulundocandin 群など *Candida* に対して強力な殺菌作用を示す抗生物質が次々に見出された⁸⁵⁾。これらの化合物は、いずれも脂溶性側鎖をもつ環状ペプチドである点、(1 \rightarrow 3)- β -glucan synthase を非競合的に阻害して細胞壁を障害する点などが共通している。しかし抗真菌スペクトルが狭いこと、脂溶性が高いこと、薬物動態が不良なこと、溶血活性や細胞毒性が比較的強いことなどが障壁となって開発を困難にしてきた。僅かに echinocandin B の半合成誘導体である cilofugin が米国で第II相臨床試験まで進んだが、担体として用いた PEG の毒性などが原因となって臨床開発が断念された。

2. 臨床開発中の3種の化合物

米国の2つの製薬企業は、その後も薬理学的特性が改善された多数の半合成誘導体の探索と研究開発を続けた結果、最近2つの水溶性誘導体を開発候補として選び、臨床開発を開始した。

1つは echinocandin B 由来の anidulafungin (VER-002; LY303,366; V-echinocandin)、もう1つは pneumocandin B₀ 由来の caspofungin (L-743,872 ; MK0991)である (Fig.2)。一方、国内の製薬企業は、環状ペプチドコアに硫酸基が結合した特徴的な水溶性リ

ポペプチド系抗生物質を幾つも発見し、その1つ FK901,379 の半合成誘導体 micafungin (FK463) (Fig.2)を最終候補として選んだ。前二者は米国において、また micafungin は日本と欧米で数年前から同時に臨床試験が進められてきた^{7, 8, 86)}。Micafungin (静注剤)の国内での臨床試験(第II/III相)は2001年6月までに終了し、現在カンジダ症とアスペルギルス症に対する適用が承認申請中である。

このクラスの薬剤の *in vitro* 活性および種々の感染動物モデルにおける *in vivo* 活性や薬物動態などの報告は、anidulafungin ならびに caspofungin に関するものがとくに多い^{60, 82-121)}。しかし micafungin についても最近このような前臨床評価試験の成績が相次いで報告されている¹²²⁻¹²⁸⁾。一方、臨床試験の報告は、まだ少なく、anidulafungin¹¹²⁾および micafungin¹²⁹⁾については予備的なものが発表されているに過ぎない。これに対して、caspofungin は、開発が先行した結果、健常者での安全性¹³⁰⁾や、口腔咽頭カンジダ症や食道カンジダ症を対象疾患とし、AMPH-B を対照薬に選んで実施された無作為、二重盲検試験についての詳細な報告¹³¹⁻¹³²⁾がみられる。これまでの成績を総合すると、3薬剤とも基本的には次に述べるような共通の生物学的特性をもつと考えられる。(i) 大半の *Candida* spp., *Aspergillus* spp., 二形性真菌、*Pneumocystis carinii* などに対しては強い *in vitro* および *in vivo* 活性を示すが、*Cr. neoformans*, *Trichosporon* spp., *Fusarium* spp., 接合菌などに対する *in vitro* 活性はみとめられない。(ii) *Candida* 属などの有効菌種に対しては殺菌的に作用する。(iii) FLCZ な

どのアゾール系薬剤との交叉耐性はない。(iv) AMPH-B やアゾール系薬剤との間で併用効果がみられる。(v) 毒性が低い。(vi) 他の薬剤との相互作用が少ない。(vii) 経口投与で腸管からほとんど吸収されない。

このように現在臨床開発中のカンジン系薬剤は、抗真菌スペクトルがやや狭いことや、注射用製剤しかないことを除けば、かなりの長所を備えている。3 薬剤を直接比較した試験は行われていないが、もし 3 薬剤間に違いがあるとすれば、それはヒトでの安全性と薬物動態に関する特性であろう。各薬剤の有効性と合わせて、今後この面についても十分な検討がなされることが望まれる。

D. 考察

1990 年以降、既存抗真菌薬を凌ぐ臨床的有用性をもつ新規薬剤の創薬をめざして、国内外の製薬企業の研究・開発意欲はかつてない高まりをみせてきた。その努力の結果、欧米諸国においては、幾つかの AMPH-B 脂質担体制剤や ITCZ 可溶化製剤がすでに実用化され、FLCZ、ITCZ に続くトリアゾール系薬剤として voriconazole も臨床に導入された。加えて、さらに新しいトリアゾール系薬剤、および従来なかったカンジン系という新クラスの抗真菌薬が複数臨床試験中であり、これらを合わせた薬剤の数は十指に余る。

こうした開発途上の抗真菌薬のすべてが承認・上市されるとは断言できないものの、近い将来、深在性真菌症に適応可能な薬剤の選択肢が上幅に増すことは確実である。このことが深在性真菌症のマネジメントを改善するのに役立つ

こともまた疑いないところであろう。またカンジン系の micafungin の開発に代表される国内製薬企業の創薬活動が目立ってきたことは、われわれ日本の研究者や臨床医にとって心強い限りである。

しかし、欧米と比較してわが国における抗真菌薬の開発、とくに臨床開発がかなりの遅れをとった事実は否めない。この立遅れを取り戻すためには、高リスク患者の診療に従事する臨床医その他の医療関係者の間で深在性真菌症の問題の深刻さと診断・治療・予防対策の重要性についての認識をより一層深めることが重要である。さらにそれと合わせて、適正なガイドラインを制定し、それに基づく臨床試験の円滑な実施をはかることが不可欠と考えられる。

E. 結論

臨床的有用性の高い、新規抗真菌薬へのニーズの高まりに対応して、国内外で精力的な研究・開発が進められている。欧米諸国にやや遅れてはいるものの、現在わが国では十種に近い新しい薬剤の臨床評価が行われており、それらは次の 4 つのカテゴリーに区分される。(i) ポリエン系（とくに AMPH）の脂質担体制剤、(ii) ITCZ のヒドロキシ-β-シクロデキストリン可溶化製剤、(iii) 新世代トリアゾール系、(iv) カンジン系。近年著しく進歩した薬物送達システムを活用した前 2 者のカテゴリーの製剤は、いずれも革新的な薬物送達システムを用いることによって従来製剤よりも薬物動態が著しく改善され、有用性が高まった。新世代トリアゾール系化合物のなかで臨床開発が先行している voriconazole、およびこれに続く posaconazole と

ravuconazole は、いずれも fluconazole と比較して抗菌活性の増強とスペクトルの拡大がはかられており、一般に良好な薬物動態と低毒性を示す。カンジン系は、真菌細胞壁生合成の key enzyme となる(1→3)-β-グルカン合成酵素を阻害することによって抗真菌活性を発揮する新規クラスの薬剤である。このクラスの 3 種の化合物、anidulafungin, caspofungin および micafungin については、いずれも殺菌的に働くこと、種々の真菌や *Pneumocystis carinii* に対する活性をもつこと、アゾール系と交叉耐性を示さないこと、薬物動態と安全性にすぐれていること、など共通の特性がみられる。近い将来、わが国においてもこれらの有望な抗真菌薬の開発が成功し、深在性真菌症のマネジメントに有用な治療薬の選択肢が増えるものと期待される。

F. 健康危険情報

とくにない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 山口英世：深在性真菌症治療の新たな展開。日本医真菌学会雑誌 41: 221-228, 2000
- 2) 山口英世：抗真菌薬開発の現況。日本化学療法学会雑誌 49: 535-545, 2001
- 3) 山口英世：真菌症の化学療法と薬剤耐性。臨床と微生物 28: 51-58, 2001
- 4) 山口英世：キャンディン系抗真菌薬への期待。治療 84: 157-159, 2002

2. 学会発表

- 1) 山口英世：キャンディン系抗真菌薬の基礎。第 49 回日本化学療法学会総会、2001 年 5 月、横浜
- 2) Yamaguchi H : New compounds for systemic antifungal therapy. 22nd International Congress of Chemotherapy, June-July, 2001 Amsterdam, The Netherlands
- 3) Yamaguchi H: Emerging antifungal agents. 4th Symposium of the Korean Society for Medical Mycology, Oct, 2001, Seoul, Korea

H. 参考文献

1. 山口英世：深在性真菌症治療の新たな展開。真菌誌 41 : 221~228, 2000
2. St. Georgiev V : Fungal cell envelope and mode of action of antimycotic agents. In Infectious Diseases in Immunocompromised Hosts, p. 741~761, CRC Press, Boca Raton, 1998
3. 山口英世：抗真菌剤開発の現状。検査と技術 24 : 239~241, 1996
4. 山口英世：7.真菌症の治療 2) 新しい抗真菌薬。真菌症のすべて-最新知見からの現状と展望-、(伊藤章 編)、p.257~274, 医薬ジャーナル社、東京、1997
5. 山口英世：抗真菌薬の開発。第 18 回メディスナルケミストリーシンポジウム/第 7 回日本薬学会医薬化学部会年会講演要旨集、p.25~27, 1998
6. Viviani MA, DeMarie S, Graybill JR, et al. : New approaches to antifungal chemotherapy. Med Mycol 36 (suppl 1) : 194~206, 1998
7. Maertens JA, Boogaerts MA : Fungal cell wall inhibitors : emphasis on clinical aspects. Curr

- Pharm Design 6 : 225~239, 2000
8. Walsh TJ, Viviani MA, Aratoon E, et al. : New targets and delivery systems for antifungal therapy. *Med Mycol* 38 (suppl1): 335~347, 2000
 9. Luke RG, Boycle JA: Ronal effects of amphotericin B lipid complex. *Am J Kidney Dis* 31: 780-785. 1998
 10. Slain D : Lipid-based amphotericin B for the treatment of fungal infections. *Pharmacotherapy* 19 : 306~323, 1999
 11. Dupon B : Overview of the lipid formulations of amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* 49 (Suppl. S1): 31-36, 2002
 12. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, et al. : A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Brit J Haematol* 98 : 711~718, 1997
 13. Walsh TJ, Yeldandi V, McEvory M, et al.: Safety, tolerance, and pharmacokinetics of a small unilamellar liposomal formulation of amphotericin B (Am Bisome) in neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 42 : 2391~2398, 1998
 14. Kruger WH, Kroger N, Russmann B, et al. : Treatment of mycotic infections after haematopoietic progenitor cell transplantation with liposomal amphotericin-B. *Bone Marrow Transplant* 22 (suppl 4) : S10~S13, 1998
 15. Leeders AC, Daenen S, Jansen RL, et al : Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J Haematol* 103: 205-212, 1998.
 16. Walsh TJ, Finberg RW, Arandt C, et al.: Liposomal amphotericin B for empiric therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 340 : 764~771, 1999
 17. Kelsey SM, Goldmann JM, McCann S, et al.: Liposomal amphotericin (AmBisome) in the prophylaxis of fungal infections in neutropenic patients : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bone Marrow Transplant* 23 : 163~168, 1999..
 18. Wingard JR, White MH, Anaissie E, et al: A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 31: 1155-1163, 2000
 19. Walsh TJ, Goodman JL, Pappas P, et al : Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients infected with *Aspergillus* species and other filamentous fungi : maximum tolerated dose study. *Antimicrob Agents Chemother* 45 : 3487-3496, 2001.
 20. Wheat LJ, Cloud G, Johnson PC, et al. : Clearance of fungal burden during treatment of disseminated histoplasmosis with liposomal amphotericin B versus itraconazole: *Antimicrob Agents Chemother* 45: 2354-2357, 2001
 21. Seki J, Sasaki H, Doi M, et al. : Lipid nanosphere (LNS), a protein-free analogue of lipoproteins, as a novel drug carrier for parenteral administration IV. *J Controlled*

- Release 28 : 352~353, 1994
22. Hossain MA, Maesaki S, Kakeya H, et al. : Efficacy of NS-718, a novel lipid nanosphere-encapsulated amphotericin B, against *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 42 : 1722~1725, 1998
 23. Otsubo T, Maesaki S, Hossain MA, et al. : In vitro and in vivo activities of NS-718, a new lipid nanosphere incorporating amphotericin B, against *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 43 : 471~475, 1999
 24. Yu BC, Okano T, Kataoka K, et al. : Polymeric micelles for drug delivery : solubilization and haemolytic activity of amphotericin B. *J Controlled Release* 53 : 131~136, 1998
 25. Yu BC, Okano T, Kataoka K, et al. : In vitro dissociation of antifungal efficacy and toxicity for amphotericin B-loaded poly (ethylene oxide)-block-poly (beta benzyl L-aspartate) micelles. *J Controlled Release* 56 : 285~291, 1998
 26. van Etten EW, ten Kate MT, Stearne LE, et al. : Amphotericin B liposomes with prolonged circulation in blood : in vitro antifungal activity, toxicity, and efficacy in systemic candidiasis in leukopenic mice. *Antimicrob Agents Chemother* 39 : 1954~1958, 1995
 27. van Etten EW, Snijders SV, van Vianen W, et al. : Superior efficacy of liposomal amphotericin B with prolonged circulation in blood in the treatment of severe candidiasis in leukopenic mice. *Antimicrob Agents Chemother* 42 : 2431~2433, 1998
 28. van Etten EW, Stearne-Cullen LE, ten Kate M, et al. : Efficacy of liposomal amphotericin B with prolonged circulation in blood in treatment of severe pulmonary aspergillosis in leukopenic rats. *Antimicrob Agents Chemother* 44 : 540~545, 2000
 29. Sheehan DJ, Hitchcock CA, Sibley PM : Current and emerging azole antifungal agents. *Clin Microbiol Rev* 12 : 40~79, 1999
 30. Prentice AG, Warnock DW, Johnson SAN, et al. : Multiple dose pharmacokinetics of an oral solution of itraconazole in autologous bone marrow transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 34 : 247~252, 1994
 31. de Beule K, van Gestel J : Pharmacology of itraconazole. *Drugs* 61(suppl 1) : 27~37, 2001
 32. van de Veide VJ, van Peer AP, Hykants JJ, et al. : Effect of food on the pharmacokinetics of a new hydroxypropyl-beta-cyclodextrin formulation of itraconazole. *Pharmacotherapy* 16 : 424~428, 1996
 33. Barone JA, Moskovitz BL, Guarneri J, et al. : Enhanced bioavailability of itraconazole in hydroxypropyl-beta-cyclodextrin solution versus capsules in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 42 : 1862~1865, 1998
 34. Wilcox CM, Darouiche RO, Laine L, et al. : A randomized, double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole tablet in the treatment of esophageal candidiasis. *J Infect Dis* 176 : 227~232, 1997
 35. Boogaerts M, Maertens J : Clinical experience with itraconazole in systemic fungal infections. *Drugs* 61 (suppl 1) : 39~47, 2001
 36. Barry AL, Brown SD : In vitro studies of two triazole antifungal agents (voriconazole [UK-109, 496] and fluconazole) against *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 40 :

- 1948~1949, 1996
37. Rhunke M, Schmidt-Westhancan A, Trautmann M : In vitro activities of voriconazole (UK-109,496) against fluconazole-susceptible and -resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 41 : 575~577, 1997
 38. Murphy M, Bernard EM, Ishimaru T, et al. : Activity of voriconazole (UK-109, 496) against clinical isolates of *Aspergillus* species and its effectiveness in an experimental model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 41 : 696~698, 1997
 39. McGinnis MR, Pasarell L, Sutton DA, et al. : In vitro evaluation of voriconazole against some clinically important fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 41 : 1832~1834, 1997
 40. Belanger P, Nast CC, Fratti R, et al. : Voriconazole (UK-109, 496) inhibits the growth and alters the morphology of fluconazole-susceptible and -resistant *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 41 : 1840~1842, 1997
 41. Sanati H, Belanger P, Fratti R, et al. : A new triazole, voriconazole (UK-109, 496), blocks sterol biosynthesis in *Candida albicans* and *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother* 41 : 2492~2496, 1997
 42. Wildfeuer A, Seidl HP, Paule I, et al. : In vitro activity of voriconazole against yeasts, moulds and dermatophytes in comparison with fluconazole, amphotericin B and griseofulvin. *Arzneim Forsch (Drug Res)* 47 : 1257~1263, 1997
 43. Radford SA, Johnson EM, Warnock DW : In vitro studies of activity of voriconazole (UK-109, 496), a new triazole antifungal agent, against emerging and less-common mold pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 41 : 841~843, 1997
 44. Espinel-Ingroff A : In vitro activity of the new triazole voriconazole (UK-109, 496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *J Clin Microbiol* 36 : 198~202, 1998
 45. Kauffman CA, Zarins LT : In vitro activity of voriconazole against *Candida* species. *Diagn Microbiol Infect Dis* 31 : 297~300, 1998
 46. McGinnis MR, Lester P : In vitro testing of susceptibilities of filamentous ascomycetes to voriconazole, itraconazole, and amphotericin B, with consideration of phylogenetic implications. *J Clin Microbiol* 36 : 2353~2355, 1998
 47. Marco F, Pfaller MA, Messer S, et al. : In vitro activities of voriconazole (UK-109, 496) and four other antifungal agents against 394 clinical isolates of *Candida* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 42 : 161~163, 1998
 48. Nguyen MH, Yu CY : In vitro comparative efficacy of voriconazole and itraconazole against fluconazole-susceptible and -resistant *Cryptococcus neoformans* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 42 : 471~472, 1998
 49. Fratti RA, Belanger PH, Sanati H, et al. : The effect of the new triazole, voriconazole (UK-109, 496), on the interactions of *Candida albicans* and *Candida krusei* with endothelial cells. *J Chemother* 10 : 7~16, 1998
 50. George D, Minitier P, Andriole VT : Efficacy of

- UK-109,496, a new azole antifungal agent, in an experimental model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 40 : 86~91, 1996
51. Martin MV, Yates J, Hitchcock CA : Comparison of voriconazole (UK-109,496) and itraconazole in prevention and treatment of *Aspergillus fumigatus* endocarditis in guinea pigs. *Antimicrob Agents Chemother* 41 : 13~16, 1997
 52. Ally R, Schürmann D, Kreisel W, et al. : A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 33: 1447-1454, 2001
 53. Girmenia C, Luzi G, Monaco M, et al. : Use of voriconazole in treatment of *Scedosporium apiospermum* infection : case report. *J Clin Microbiol* 36: 1436-1438, 1998
 54. Muñoz P, Marín M, Tornero P, et al. : Successful outcome of *Scedosporium apiospermum* disseminated infections treated with voriconazole in a patient receiving corticosteroid therapy. *Clin Infect Dis* 31: 1499-1501, 2000
 55. Perfect JR, Cox GM, Dodge RK, et al. : In vitro and in vivo efficacy of the azole SCH56592 against *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 40 : 1910~1913, 1996
 56. Law D, Moore CB, Denning DW : Activity of SCH56592 compared with those of fluconazole and itraconazole against *Candida* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 41 : 2310~2311, 1997
 57. Galgiani JH, Lourdes Lewis M : In vitro studies of activities of the antifungal triazoles SCH56592 and itraconazole against *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, and other pathogenic yeasts. *Antimicrob Agents Chemother* 41 : 180~183, 1997
 - 57a. Pfaller MA, Messer S, Jones RN: Activity of a new triazole, SCH 56592, compared with those of four other antifungal agents tested against clinical isolates of *Candida* spp. And *Saccharomyces cerevisiae*. *Antimicrob Agent Chemother* 41: 233-235, 1997
 58. Oakley KL, Morrissey G, Denning DW : Efficacy of SCH-56592 in a temporarily neutropenic murine model of invasive aspergillosis with an itraconazole-susceptible and an itraconazole-resistant isolate of *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 41 : 1504~1507, 1997
 59. Lutz JE, Clemons KV, Arisizabal BH, et al. : Activity of the triazole SCH56592 against disseminated murine coccidioidomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 41 : 1558~1561, 1997
 60. Espinel-Ingroff A : Comparison of in vitro activities of the new triazole SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743, 872) and LY 303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts. *J Clin Microbiol* 36 : 2950~2956, 1998
 61. Graybill JR, Bocanegra R, Najvar LK, et al. : SCH56592 treatment of murine invasive aspergillosis. *Antimicrob Chemother* 42 : 539~542, 1998
 62. Carrillo AJ, Guarro J: *In vitro* activities of four novel triazoles against *Scedosporium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 2151-2153, 2001

63. Hata K, Kimura J, Miki H, et al. : Efficacy of ER-30346, a novel oral triazole antifungal agent, in experimental models of aspergillosis, candidiasis, and cryptococcosis. *Antimicrob Agents Chemother* 40 : 2243~2247, 1996
64. Hata K, Kimura J, Miki H, et al. : *In vitro* and *in vivo* antifungal activities of ER-30346, a novel oral triazole with a broad antifungal spectrum. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 2237-2242, 1996
65. Fung-Tome JC, Huczko E, Minssian B, et al. : *In vitro* activity of a new oral triazole, BMS-207147 (ER-30346). *Antimicrob Agents Chemother* 42 : 313~318, 1998
66. Fung-Tome JC, Bonner DP : Recent developments in pradimicin-benanomicin and triazole antibiotics. *Exp Opin Investig Drugs* 6 : 129~145, 1997
67. Georgopapadakou NH : BMS-207147 (Esai Co Ltd). *Curr Opin Anti-infective Investig Drugs* 1 : 373~376, 1999
68. Diekema DJ, Pfaller MA, Messer SA, et al. : *In vitro* activities of BMS-207147 against over 600 contemporary clinical bloodstream isolates of *Candida* species from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program in North America and Latin America. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 2236-2239, 1999
69. Tsuruoka A, Kaku Y, Kakinuma H, et al. : Synthesis and antifungal activity of novel thiazole-containing triazole antifungals, II. Optically active ER-30346 and its derivatives. *Chem Pharm Bull* 46: 623-630, 1998
70. Pfaller MA, Messer SA, Gee S, et al. : *In vitro* susceptibilities of *Candida dubliniensis* isolates tested against the new triazole and echinocandin antifungal agents. *J Clin Microbiol* 37: 870-872, 1999
71. Yamazumi T, Pfaller MA, Messer SA, et al. : *In vitro* activities of ravuconazole (BMS-207147) against 541 clinical isolates of *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 44 : 2883-2886, 2000
72. Clemons KV, Stevens DA : Efficacy of ravuconazole in treatment of mucosal candidosis in SCID mice. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 3433-3436, 2001
73. Clemons KV, Martinez M, Calderon L et al. : Efficacy of ravuconazole in treatment of systemic murine histoplasmosis. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 922-924, 2002
74. Yamada H, Watanabe T, Kato K, et al. : Fungicidal mechanisms of action of D0870 against *Cryptococcus neoformans* under acidic conditions. *Antimicrob Agents Chemother* 41 : 2710~2713, 1997
75. DeWit S, Dupont B, Cartledge JD, et al. : A dose comparison study of a new triazole antifungal (D0870) in HIV-positive patients with oral candidiasis. *AIDS* 11 : 759~763, 1997
76. Ichikawa T, Kitazaki T, Matsushita Y, et al. : Optically active antifungal azoles. XI. An alternative synthetic route for 1-[(1R, 2R)-2-(2,4-difluorophenyl)-2-hydroxy-1-methyl-3-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)-propyl]-3-[4-(1H-1-tetrazoyl)phenyl]-2-imidazolidinone(TAK-456)and its analog. *Chem Pharm Bull* 48: 1947-1953, 2000
77. Ichikawa T, Kitazaki T, Matsushita Y, et al. : Optically active antifungal azoles. XII. Synthesis and antifungal activity of the water-soluble prodrugs of 1-[(1R, 2R)-2-(2,4-difluorophenyl) -2-hydroxy-1-methyl-

- 3-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)-3-[4-(1H-1-tetrazoyl) phenyl]-2-imidazolidinone. *Chem Pharm Bull* 49: 1102-1109, 2001
78. Hayashi R, Kitamoto N, Iizawa Y, et al. : Efficacy of TAK-457, a novel intravenous triazole, against invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic mice. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 283-287, 2002.3.22
79. Matsumoto M, Ishida K, Konagai A, et al. : Strong antifungal activity of SS 750, a new triazole derivative is based on its selective binding affinity to cytochrome P450 of fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 308-314, 2002
80. Salama SM, Atwal H, Gandhi A, et al. : *In vitro* and *in vivo* activities of Syn 2836, Syn 2869, Syn 2903, and Syn 2921 : new series of triazole antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 2420-2426, 2001
81. Kamai Y, Harasaki T, Fukuoka T, et al. : *In vitro* and *in vivo* activities of CS-758(R-120758), a new triazole antifungal agent. *Antimicrob Agents Chemother* 46 : 367-370, 2002.
82. Hector FR : Compounds active against cell walls of medically important fungi. *Clin Microbiol Rev* 6 : 1~21, 1993
83. Georgopapadakou NH, Tkacz JS : The fungal cell wall as a drug target. *Trends Microbiol* 30: 98-104, 1995
84. Georgopapadakou NH, Walsh TJ : Antifungal agents : chemotherapeutic targets and immunologic strategies. *Antimicrob Agents Chemother* 40 : 279~291, 1996
85. Kurtz MB, Douglas CM : Lipopeptide inhibitors of fungal glucan synthase. *J Med Vet Mycol* 35 : 79~86, 1997
86. Turner WW, Current WL : Echinocandin antifungal agents . In *Biotechnology of Antibiotic*, 2nd ed (Strohl WR ed), p.315~334, MerceL Dekker, New York, 1997
87. Dennig DW : Echinocandins and pneumocandins -a new antifungal class with a novel mode of action. *J Antimicrob Chemother* 40 : 611~614, 1997
88. Lucca AJ, Walsh TJ : Antifungal peptides : novel therapeutic compounds against emerging pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 43 : 1~11, 1999
89. Georgopapadakou NH : Update on antifungals targeted to the cell wall : focus on beta-1,3-glucan synthase inhibitors. *Expert Opin Investig Drugs* 10: 269-280, 2001
90. Bryskier A : Novelties in the field of anti-infectives in 1998. *Clin Infect Dis* 29 : 632~658, 1999
91. Pfaller MA, Messer SA, Coffman S : *In vitro* susceptibilities of clinical yeast isolates to a new echinocandin derivative, LY303366, and other antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 41 : 763~766, 1997
92. Zhanel GG, Karlowsky JA, Harding GA, 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
93. Krishnarao TV, Galgiani JN : Comparison of the *in vitro* activities of the echinocandin LY303366, the pneumocandin MK-0991, and fluconazole against *Candida* species and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob*

- Agents Chemother 41 : 1957~1960, 1997
94. Karlowsky JA, Harding GA, Zelenitsky SA, et al. : In vitro kill curves of a new semisynthetic echinocandin, LY-303366 against fluconazole-sensitive and -resistant *Candida* species. Antimicrob Agents Chemother 41 : 2576~2578, 1997
 95. Bartizal K, Gill CJ, Abruzzo GK, et al. : In vitro preclinical evaluation studies with the echinocandin antifungal MK-0991(L-743-872). Antimicrob Agents Chemother 41 : 2326~2332, 1997
 96. Vazquez JA, Lynch M, Boikov D, et al. : In vitro activity of a new pneumocandin antifungal, L-743, 872, against azole-susceptible and -resistant *Candida* species. Antimicrob Agents Chemother 41 : 1612~1614, 1997
 97. Franzot SP, Casadevall A : Pneumocandin L-743-872 enhances the activities of amphotericin B and fluconazole against *Cryptococcus neoformans* in vitro. Antimicrob Agents Chemother 41 : 331~336, 1997
 98. Graybill JR, Najvar LK, Luther MF, et al. : Treatment of murine disseminated candidiasis with L-743872. Antimicrob Agents Chemother 41 : 1775~1777, 1997
 99. Nelson PW, Lozano-Chiu M, Rex JH : *In vitro* growth-inhibitory activity of pneumocandine L-733, 560 and L-743, 872 against putative amphotericin B- and fluconazole-resistant *Candida* isolates : influence of assay conditions. J Med Vet Mycol 35: 285-287, 1997
 100. Abruzzo GK, Flattery AM, Gill CJ, et al. : Evaluation of the echinocandin antifungal MK-0991 (L-743, 872) : efficacies in mouse models of disseminated aspergillosis, candidiasis, and cryptococcosis. Antimicrob Agents Chemother 41: 2333-2338, 1997
 101. Del Poeta M, Schell WA, Perfect JR : In vitro antifungal activity of pneumocandin L-743, 872 against a variety of clinically important molds. Antimicrob Agents Chemother 41: 1835-1836, 1997
 102. Pfaller MA, Macro F, Messer SA, et al. : In vitro activity of two echinocandin derivatives, LY303366 and MK-0991 (L-743, 872), against clinical isolates of *Aspergillus*, *Fusarium*, *Rhizopus*, and other filamentous fungi. Diagn Microbiol Infect Dis 30 : 251~255, 1998
 103. Zhanel GG, Karlowsky JA, Zelenitsky SA, et al. : Susceptibility of *Candida* species isolated from the lower gastrointestinal tracts of high-risk patients to the new synthetic echinocandin LY303366 and other antifungal agents. Antimicrob Agents Chemother 42 : 2446~2448, 1998
 104. Oakley KL, Moore CB, Denning DW : 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
 105. Verweij PE, Oakley KL, Morrissey J, et al. : Efficacy of LY303366 against amphotericin B-susceptible and -resistant *Aspergillus fumigatus* in a murine model of invasive aspergillosis. Antimicrob Agents Chemother 42 : 873~878, 1999
 106. Petraitis V, Petraitiene R, Groll AH, et al. : Antifungal efficacy, safety, and single-dose pharmacokinetics of LY303366, a novel

- echinocandin B, in experimental pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 42 : 2898~2905, 1998
107. Powles MA, Liberator P, Anderson J, et al. : Efficacy of MK-991(L-743-872), a semisynthetic pneumocandin, in murine models of *Pneumocystis carinii*. *Antimicrob Agents Chemother* 42 : 1985~1989, 1998
108. Graybill JR, Najvar LK, Montalbo EM, et al. : Treatment of histoplasmosis with MK-0991(L-743,872). *Antimicrob Agents Chemother* 42 : 151~153, 1998
109. Macro F, Pfaller MA, Messer SA, et al. : Activity of MK-0991(L-743-872), a new echinocandin, compared with those of LY303366 and four other antifungal agents tested against blood stream isolates of *Candida* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis* 32 : 33~37, 1998
110. Green LJ, Marder P, Mann LL, et al. : LY303366 exhibits rapid and potent fungicidal activity in flow cytometric assays of yeast viability. *Antimicrob Agents Chemother* 43 : 830~835, 1999
111. Petraitiene R, Petraitis V, Groll AH, et al. : Antifungal activity of LY303366, a novel echinocandin B, in experimental disseminated candidiasis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 43 : 2148~2155, 1999
112. Hawser S : LY-303366. *Curr Opin Anti-Infect Investig Drugs* 1: 353-360, 1999
113. Barchiesi F, Schimizzi AM, Fothergill AW, et al. : *In vitro* activity of the new echinocandin antifungal, MK-0991, against common and uncommon clinical isolates of *Candida* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18: 302-304, 1999
114. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, et al. : International surveillance of blood stream infections due to *Candida* species in the European SENTRY Program : species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazoles and echinocandin agents. *Diag Microbiol Infect Dis* 35: 19-25, 1999
115. Pfaller MA, Messer SA, Gee S, et al. : *In vitro* susceptibilities of *Candida dubliniensis* isolates tested against the new triazole and echinocandin antifungal agents. *J Clin Microbiol* 37 : 870-872, 1999
116. Onishi J, Mainz M, Thompson J, et al. : Discovery of novel antifungal (1,3)- β -D-glucan synthase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 368-377, 2000
117. Abruzzo GK, Gill CJ, Flattery AM, et al. : Efficacy of the echinocandin caspofungin against disseminated aspergillosis and candidiasis in cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 2310-2318, 2000
118. Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, et al. : *In vitro* susceptibility testing methods for caspofungin against *Aspergillus* and *Fusarium* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 327-330, 2001
119. Petraitiene R, Petraitis V, Groll AH, et al. : Antifungal efficacy of caspofungin (MK-0991) in experimental pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits : pharmacokinetics, drug disposition, and relationship to galactomannan antigenemia. *Antimicrob Agents Chemother* 46 : 12-23,

2002

120. Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, et al. : *In vitro* synergy of casposfungin and amphotericin B against *Aspergillus* and *Fusarium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 245-247, 2002
121. Groll AH, Mickiene D, Petraitiene R, et al. : Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of anidulafungin (LY303366) : reappraisal of its efficacy in neutropenic animal models of opportunistic mycoses using optimal plasma sampling. *Antimicrob Agents Chemother* 45 : 2845-2855, 2001
122. Tawara S, Ikeda F, Maki K, et al. : *In vitro* activities of a new lipopeptide antifungal agent, against a variety of clinically important fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 44 : 57~62, 2000
123. Ikeda F, Wakai Y, Matsumoto S, et al. : Efficacy of FK463, a new lipopeptide antifungal agent, in mouse models of disseminated candidiasis and aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 44 : 614~618, 2000
124. Matsumoto S, Wakai Y, Nakai T, et al. : Efficacy of FK463, a new lipopeptide antifungal agent, in mouse models of pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 44 : 619~621, 2000
125. Uchida K, Nishiyama Y, Yokota N, Yamaguchi H : *In vitro* antifungal activity of a novel lipopeptide antifungal agent, FK463, against various fungal pathogens. *J Antibiot* 53 : 1175~1181, 2000
126. Mikamo H, Sato Y, Tamaya T : *In vitro* antifungal activity of FK463, a new water-soluble echinocandin-like lipopeptide. *J Antimicrob Chemother* 46: 485-487, 2000
127. Maesaki S, Hossain MA, Miyazaki Y, et al. : Efficacy of FK463, a (1,3)- β -D-glucan synthase inhibitor, in disseminated azole-resistant *Candida albicans* infection in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 1728-1730, 2000
128. Groll AH, Mickiene D, Petraitis V, et al. : Compartmental pharmacokinetics and tissue distribution of the antifungal echinocandin lipopeptide micafungin (FK463) in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 3322-3327, 2001
129. Groll AH, Walsh TJ : FK-463. *Curr Opin Anti-infect Investig Drugs* 2: 405-412, 2000
130. Stone JA, Holland SD, Wickersham PJ, et al. : Single- and multiple-dose pharmacokinetics of caspofungin in healthy men. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 739-745, 2002.3.22
131. Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, et al. : A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 33: 1529-1535, 2001
132. Arathoon EG, Gotuzzo E, Miguel Noriega L, et al. : Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 451-457, 2002

Table 1. Clinical development status of new antifungal agents and formulations for systemic use in Japan and other countries

Class	Agent / Formulation	Form	Clinical development status	
			Japan	Other countries ^{a)}
Polyens	Monolayered liposomal amphotericin B [SM-26000 ^{a)}]	Intravenous	P- I / II	Launched (US, EU)
	Amphotericin B lipid complex	Intravenous	— ^{c)}	Launched (US, EU)
	Amphotericin B colloidal dispersion	Intravenous	—	Launched (US, EU)
	Amphotericin B lipid nanosphere [NS-718 ^{a)}]	Intravenous	P- I / II	—
	Monolayered liposomal nystatin	Intravenous	—	P- II / III (US, EU)
Triazoles	Phosphatyl fluconazole [UK-292,663]	Intravenous	P- II / III	P- III (US)
	Hydroxypropyl- β -cyclodextrin itraconazole oral suspension [JK 1211]	Oral	P- II / III	P- III, launched (EU)
	Hydroxypropyl- β -cyclodextrin itraconazole intravenous solution [ITR- I V ^{a)}]	Intravenous	P- I	P- III, launched (EU)
	Voriconazole [UK-109, 496 ^{a)}]	Oral/Intravenous	P- I / II	P- III, launched (US,EU)
	Posaconazole [SCH-56592 ^{a)}]	Oral	P- I	P- II / III (US)
	Ravuconazole	Oral/Intravenous	—	P- II / III (US)
Lipopeptides (Candins)	FK463 ^{a)}	Intravenous	P- II / III	P- II / III (EU,US)
	MK-0991 (caspofungin, L-743872)	Intravenous	—	P- III, launched (US)
	VER-002 (V-echinocandin, LY-303,366)	Intravenous	—	P- II (US, EU)

a) Development code in Japan; b) US, United States; EU, Europe; c) —, not undergoing clinical studies

Table 2. Structure and physiochemical properties of four lipid formulations of amphotericin B (AMPH-B)

Lipid formulation	Lipid configuration	Size(nm)	Lipids	AMPH-B content(%)	Products undergoing clinical study in Japan
Monolayered liposomal AMPH-B(AmBisome)	Small, unilamellar vesicle (monolayered liposome)	60-100	Hydrogenated soy PC, DSPG	4	SM-26000
AMPH-B lipid complex (Abelcet)	Ribbon-like	1,600-11,000	DMPC/DMPG (3.5 : 1.5)	30	none
AMPH-B colloidal dispersion (Amphocil/ Amphotec)	Disk-like	120-140	Cholesteryl sulfate	50	none
Amphotericin B lipid nanosphere	Very small particles (nanoparticles)	25-50	Soy bean oil/ egg lecithin (1 : 1)	?	NS-718

PC, phosphatidylcholine; DSPG, distearoyl phosphatidylglycerol; DMPC, dimyristoyl phosphatidylcholine; DMPG, dimyristoyl phosphatidylglycerol

