## 【総 説】

# 抗真菌薬開発の現況

# 山口英世

帝京大学医真菌研究センター\*

(平成 13 年 4 月 9 日受付·平成 13 年 5 月 10 日受理)

現在深在性真菌症の治療に使用できる抗真菌薬は少数しかなく、しかも各薬剤の臨床的有用性に限界 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ている。日下米国、ヨーロッパ諸国または日本において、開発段階は ことなるものの、次のカテゴリーの薬剤が臨床試験に入っている。 (i) ポリエン系(特に amphotericin B) の種々の脂質担体製剤、(ii) itraconazole のヒドロキシ-β-シクロデキストリン可溶化製剤、(iii) トリアゾール系新規薬剤、(iv) カンジン系薬剤。前2者のカテゴリーの製剤は、いずれも新しい薬物 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 規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, posaconazole および ravuconazole は、fluconazole と比較していずれも抗菌活性の増強とスペクトルの拡大が図られてお 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、VER-002、MK-0991 および FK 463 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、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。

Key words: 抗真菌薬、トリアゾール系、カンジン系、臨床開発、ポリエン系脂質担体製剤

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たどってきた。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あいまって、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のは、多くの深在性真菌症の診断特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。

抗細菌化学療法薬と比較すると、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は事実である。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)、フロロビリミジン系のflucytosine (5-FC; 経口、注射)、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),の計5つを数えるに過ぎず、しかも有効性、安全性、 ときには使用上の利便性や医療経済性の問題によって各薬剤 の臨床的有用性は、かなり制約される<sup>12</sup>。

このような現状を考えると、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または新しい製剤の早急な開発と臨床への導入が不可欠である。この総説では、現在国内外で臨床試験段階に入っている開発中の新規抗真菌薬の開発状況についてまとめる。

#### 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の脂質担体製剤がいく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いってよい。こうした状況に応えるべく,現在国内外ではさまざまなクラス(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「\*8」。そのなかで10指にあま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 II 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

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

		·		•
Class	Agent/Formulation	D	Clinical development status	
		Form	Japan	other countries <sup>b</sup>
Polyenes	monolayered liposomal amphotericin B [SM-26000"]	intravenous	P- I / II	launched (US, EU)
	amphotericin B lipid complex	intrevenous	- ·	launched (US, EU)
	amphotericin B colloidal dispersion	intravenous	-	launched (US, EU)
	amphotericin B lipid nanosphere [NS-718"]	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– $\beta$ –cyclodextrin itraconazole oral suspension $[JK\ 1211]$	oral	P- II / III	P-II. launched (EU)
	hydroxypropyl– $\beta$ –cyclodextrin itraconazole intravenous solution <code>[ITR-I V^*]</code>	intravenous	P- I	P-Ⅲ, launched (EU)
	voriconazole [UK-109, 496 <sup>a-</sup> ]	oral/intravenous	P- I / II	P-III, launched (US, EU
	posaconazole [SCH-56592"]	oral	P– I	P-II/II (US)
	ravuconazole	oral/intravenous	-	P = II / III  (US)
Lipopeptides	FK 463"	intravenous	P- II / III	P-11/11 (EU, US)
(Candins)	MK-0991 (caspofungin, L-743872)	intravenous		P-III. launched (US)
	VER-002 (V-echinocandin, LY-303, 366)	intravenous	_	P-II (US, EU)

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Development code in Japan, <sup>b</sup> US: United States, EU: Europe, <sup>c</sup> =: not undergoing clinical studies

大別される。(i) ポリエン系脂質担体製剤 lipid-vehicle polyenes, (ii) 第1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) 第2世代トリアゾール系 new generation triazoles, (iv) リポペプチド系 lipopeptides (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、特に目立つのがわが国におけるポリエン系脂質担体製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(FK 463)、またもともと日本の企業が創薬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製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多く報告されている。以下にわが国および(または)欧米で臨床試験が進行中の薬剤に焦点を絞って概説する。

### II. ポリエン系脂質担体製剤

#### 1. 初期に開発された AMPH-B 脂質担体製剤

ポリエン系化合物(すべて微生物生産物)のいくつかは、すでに真菌症の全身療法薬および(または)局所療法薬として使用されている。そのなかでもっと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、いまなお重篤な深在性真菌症に対する治療薬の"gold standard"として世界中で繁用されている。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。この条件にかなうとして有望視され たのが AMPH-B の脂体担体製剤である。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たしかめられてい る7.9.100。問題はその有効性であり、各製剤特にリポソー ム製剤 AmBisome®の治療, 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<sup>11~14</sup>にみることができる。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、特に 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 脂質担体製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) のなかに 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、他の脂質担体製剤にくらべて粒子サイズが小

Table 2. Structure and physicochemical properties of four lipid formulations of amphotericin 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 (lecithin), DSPG: distearoyl phosphatidylglycerol, DMPC: dimyristoyl phosphatidylcholine,

DMPG: dimyristoyl phosphatidylglycerol

AMPH-B: amphotericin B

さいこと (25~50 nm 径) にある<sup>151</sup> (Table 2)。その結果、本製剤は、AMPH-Bの通常製剤や他の脂質担体製剤とことなり、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ら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<sup>16-171</sup>。現在、各種深在性真菌症を対象として国内で臨床試験が行われている。

#### 3. 前臨床試験段階の新規 AMPH-B 脂質担体製剤

そのほかにもいくつかの新しいタイプの AMPH-B 脂質担体製剤が開発され、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 ( $\beta$ -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  $26\pm 4$  nm と NS-718 よりもさらに小さい<sup>18.19</sup>。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、感染巣での貯留性を高める。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<sup>20-221</sup>。

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(特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、Ca²⁺, dioleoyl phosphatidylserine と AMPH-Bを 10: 1のモル比で含み,500 nm 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 50 mg/kg(i.v.または p.o.)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 脂質担体製剤

Nystatin (NYS) は、AMPH-Bと同じポリエン系に属する抗真菌化合物であるが、従来は局所療法薬や腸管内 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 のリポソーム製薬(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II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. トリアゾール系: 既存薬のプロドラッグ/ 可溶化製剤、および第2世代薬剤

既存の2つのトリアゾール系抗真菌薬 FLCZ と ITCZ の特性をさらに改良することを目的として国内外の製薬企業が、近年進歩の著しい薬物送達システムを利用した製剤や、多数の新規誘導体の研究・開発を行ってきた。現在臨床試験段階に入っているものもいくつかあり、そのなかで国内での臨床開発がもっとも進んでいるのは FLCZ リン酸化プロドラッグ(UK-292,663)である。そのほかにも 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が、また新世代化合物としては voriconazole および posaconazole がある。FLCZ プロドラッグを除けば、いずれの薬剤の臨床開発も欧米のほうが先行し、posaconazole 以外はすでに上市されている。そのほかわが国ではまだ臨床開発がなされていない ravuconazole も海外では第II相または第III相の試験段階に入っている。

# 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(4 mg/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利点がある。実際、本化合物の溶解性は約 100 mg/mL と高く、静脈内ボーラス(1 ショット)投与も可能となった。

#### 2. ITCZ の可溶化製剤 (JK 1211 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、注射用製剤はなく、経口薬(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,特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 良であることが欠点となって本剤の臨床的有用性を大き く制約している。JK 1211 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 solution) であり、可溶化には40% ヒドロキシプロピ  $\nu_{-\beta}$ -サイクロデキストリン (HP- $\beta$ -CD) が用いら れている23%。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 れるようになったパランスの。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24.27.28%。こ の可溶化製剤(シロップ剤)の出現によって、経口投与 による適用拡大がはかられるものと予想される。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<sup>24</sup>, 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29%。しかし可溶化製剤

Fig. 1. Four triazoles currently in clinical development.

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. 第2世代トリアゾール系抗真菌薬

初期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<sup>6.8.23</sup>'。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)。 このうち国内では voriconazole と posaconazole の臨床 開発がなされている。いずれも脂溶性化合物であり、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、Candida glabrataやCandida 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

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  $10\sim 100$  倍も強い in vitro 活性をもち in + いく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 in + また欧米での第 II 相臨床試験において明頭カンジダ症、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 in + 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% にとどまる。

Posaconazole(SCH-56592)の分子構造はITCZによく似ており、塩素のかわりにフッ素置換基を、またジオキソラン環のか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、接合菌、黒色真菌、皮膚糸状菌、emerging fungal pathogen などを含めてvoriconazole 以上に幅広い抗真菌スペクトルをもつことが報告されている。またITCZと同様、pasaconazole のヒトでの半減期は比較的長い(>18 時間)ことが示されている。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。

 動態を示し、経口投与での bioavailability は  $47\sim74$ %、血中半減期は  $4.5\,h$ (ラット)、 $8.8\,h$ (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 活性はいくぶん弱いが、Candida spp. 特に Candida tropicalis や Candida 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 23.53.56.58 。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 588。

#### 4. その他のトリアゾール系化合物

さらにいく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。その多くはわが国の製薬企業が創薬したものであり、T-8581、TAK-187、SS750,R-120758 などが代表例としてあげられる。

#### **IV**. リポペプチド系(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 AMPH-B (ポリエン系) 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 (P 450<sub>14DM</sub>)を作用標的とする"。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もっとも重要なアプローチは、よりすぐれた選択毒性を発揮しう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<sup>59</sup>。

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  $(1\rightarrow 3)$ - $\beta$ -グルカンと (1 $\rightarrow 6$ )  $-\beta$  - グルカン、が混在する。 $(1\rightarrow 3)$   $-\beta$  - 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、そのところどころに(1→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、細胞壁を保持するのに十分 な強度が与えられる。グルコースの重合反応を触媒して  $(1\rightarrow 3)-\beta-$ グルカンを合成する酵素は、 $(1\rightarrow 3)-\beta$ 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、FKS 1 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む。これに対して、小さいほうのサブユニット( $27 \, \mathrm{kDa}$ )は、ROH 1 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 $^{60}$ 。

このように  $(1\rightarrow 3)-\beta$ -glucan synthase は,真菌の細胞壁新生,すなわち,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  $(1\rightarrow 3)-\beta$ -glucan synthase が真菌のみに存在する(ヒトに存在しない)ことを考えあわせると,本酵素はきわめて選択性の高い抗真菌作用標的とみなされる。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。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、ならびに  $(1\rightarrow 3)-\beta$  –glucan synthase を非競合的に阻害して細胞壁を障害する点で共通している。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

た。わずかに echinocandin Bの半合成誘導体である cilofungin 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 VER-002(LY 303, 366; V-echinocandin)、もう1つは pneumocandin Bo 由来の caspofungin (L-743, 872; MK 0991)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いくつも発見し、その1つFK 901, 379 の半合成誘導体 FK 463 (Fig. 2)を開発候補として選んだ。VER-002と MK 0991 は米国において、また FK 463 は日本と欧米で数年前から臨床試験が進められている<sup>7.8.62</sup>。

このクラスの薬剤の前臨床評価は、開発が先行した前二者に関して特に詳細に行われてきた59-83。その後 FK 463 についても同様の検討がなされ\*4-87, 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

Fig. 2. Three candins currently in clinical development.

真菌、P. carinii などに対しては強い in vitro および in vivo 活性を示すが、C. neoformans、Trichosporon spp.、Fusarium spp.、接合菌などに対する in vitro 活性は認められない。(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。

#### V. おわりに

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・開発意欲はかってない高まりをみせてきた。その努力の結果、欧米先進諸国においては、いくつかの AMPH-B 脂質担体製剤や 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上指にあまる。

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大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 FK 463 に代表される国内製薬企業の創薬活動がめだってきたことは、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、特に臨床開発がかなりの遅れをとった事実は否めない。この立ち遅れを取り戻すためには、特に易感染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と合わせて、適正なガイドラインを策定し、それにもと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。

#### 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 回メディシ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
- Maertens J A, Boogaerts M A: Fungal cell wall inhibitors: emphasis on clinical aspects. Curr Pharm Design 6: 225~239, 2000
- 8) Walsh T J, Viviani M A, Aratoon E, et al.: New targets and delivery systems for antifungal therapy. Med Mycol 38 (suppl 1): 335~347, 2000
- 9) Walsh T J, 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
- 10) Slain D: Lipid-based amphotericin B for the treatment of fungal infections. Pharmacotherapy 19:  $306 \sim 323$ , 1999
- 11) Prentice H G, Hann I M, 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
- 12) Kruger W H, 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): S 10~S 13, 1998
- 13) Walsh T J, Finberg R W, 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
- 14) Kelsey S M, Goldmann J M, 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
- 15) Seki J, Sasaki H, Doi M, et al.: Lipid nano-sphere (LNS), a protein-free analogue of lipoproteins, as a novel drug carrier for parenteral administration IV. J Controlled Release 28: 352~353, 1994
- 16) Hossain M A, 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
- 17) Otsubo T, Maesaki S, Hossain M A, 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
- 18) Yu B C, 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
- 19) Yu B C, 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
- 20) van Etten E W, ten Kate M T, Stearne L E, 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
- 21) van Etten E W, Snijders S V, 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
- van Etten E W, Stearne-Cullen L E, 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
- 23) Sheehan D J, Hitchcock C A, Sibley P M: Current and emerging azole antifungal agents. Clin Microbiol Rev 12: 40~79, 1999
- 24) de Beule K, van Gestel J: Pharmacology of itraconazole. Drugs 61 (suppl 1): 27~37, 2001
- 25) Prentice A G, Warnock D W, Johnson S A N, et al.: Multiple dose pharmacokintics of an oral solution of itraconazole in autologous bone marrow transplant recipients. J Antimicrob Chemother 34: 247~252, 1994
- 26) Wilcox C M, Darouiche R O, 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
- 27) Barone J A, Moskovitz B L, Guarnieri J, et al.: Enhanced bioavailability of itraconazole in hydroxypropyl-beta-cyclodextrin solution versus capsules in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 42: 1862~1865, 1998
- 28) van de Velde V J, van Peer A P, Hykants J J, et al.: Effect of food on the pharmacokinetics of a new hydroxypropyl-beta-cyclodextrin formulation of itraconazole. Pharmacotherapy 16: 424~428, 1996
- 29) Boogaerts M, Maertens J: Clinical experience with itraconazole in systemic fungal infections. Drugs 61 (suppl 1): 39~47, 2001
- 30) Barry A L, Brown S D: *In vitro* studies of two triazole antifungal agents (voriconazole [UK-109, 496] and fluconazole) against *Candida* species. Antimicrob Agents Chemother 40: 1948~1949, 1996
- 31) Rhunke M, Schmidt-Westhancen 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:  $575 \sim 577$ , 1997
- 32) Murphy M, Bernard E M, 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
- 33) McGinnis M R, 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
- 34) McGinnis M R. Pasarell L. Sutton D A. et al.: *In vitro* evaluation of voriconazole against some clinically important fungi. Antimicrob Agents Chemother 41: 1832~1834, 1997
- 35) 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
- 36) Kauffman C A, Zarins L T: In vitro activity of voriconazole against Candida species. Diagn Microbiol Infect Dis 31: 297~300, 1998
- 37) Belanger P, Nast C C, 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
- 38) Marco F, Pfaller M A, 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
- 39) Nguyen M H, Yu C Y: In vitro comparative efficacy of voriconazole and itraconazole against fluconazole—susceptible and –resistant *Cryptococcus neoformans* isolates. Antimicrob Agents Chemother 42: 471~472, 1998
- 40) 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
- 41) Fratti R A, Belanger P H, 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:  $7 \sim 16$ , 1998
- 42) Wildfeuer A, Seidl H P, 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 S A, Johnson E M, Warnock D W: *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) George D. Miniter P. Andriole V T: Efficacy of UK-

- 109,496, a new azole antifungal agent, in an experimental model of invasive aspergillosis. Antimicrob Agents Chemother 40: 86~91, 1996
- 45) Martin M V, Yates J, Hitchcock C A: 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
- 46) Law D, Moore CB, Denning DW: Activity of SCH 56592 compared with those of fluconazole and itraconazole against *Candida* spp. Antimicrob Agents Chemother 41: 2310~2311, 1997
- 47) Galgiani J H. Lourdes Lewis M: *In vitro* studies of activities of the antifungal triazoles SCH 56592 and itraconazole against *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, and other pathogenic yeasts. Antimicrob Agents Chemother 41: 180~183, 1997
- 48) Espinel-Ingroff A: Comparison of in vitro activities of the new triazole SCH 56592 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
- 49) Perfect J R, Cox G M, Dodge R K, et al.: *In vitro* and *in vivo* efficacy of the azole SCH 56592 against *Cryptococcus neoformans*. Antimicrob Agents Chemother 40: 1910~1913, 1996
- 50) Oakley K L. Morrissey G. Denning D W: 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
- 51) Lutz J E, Clemons K V, Arisizabal B H, et al.: Activity of the triazole SCH 56592 against disseminated murine coccidioidomycosis. Antimicrob Agents Chemother 41: 1558~1561, 1997
- 52) Graybill J R. Bocanegra R. Najvar L K. et al.: SCH 56592 treatment of murine invasive aspergillosis. Antimicrob Agents Chemother 42:  $539 \sim 542$ , 1998
- 53) Yamada H. Watanabe T, Kato K. et al.: Fungicidal mechanisms of action of D 0870 against *Cryptococcus neoformans* under acidic conditions. Antimicrob Agents Chemothes 41: 2710~2713, 1997
- 54) 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
- 55) Fung-Tome J C, 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
- Fung-Tome J C. Bonner D P: Recent developments in pradimicin-benanomicin and triazole antibiotics.
  Exp Opinion Investig Drugs 6: 129~145, 1997
- 57) Georgopapadakou N H: BMS-207147 (Esai Co Ltd). Curr Opinion Anti-infective Investig Drugs 1: 373~376, 1999
- 58) DeWit S. Dupont B. Cartledge J D. et al.: A dose comparison study of a new triazole antifungal (D

0870) in HIV–positive patients with oral candidiasis. AIDS 11:  $759 \sim 763$ , 1997

543

- 59) Hector F R: Compounds active against cell walls of medically important fungi. Clin Microbiol Rev 6: 1  $\sim$ 21, 1993
- 60) Kurtz M B, Douglas C M: Lipopeptide inhibitors of fungal glucan synthase. J Med Vet Mycol 35: 79~ 86, 1997
- 61) Dennnig D W: Echinocandins and pneumocandins—a new antifungal class with a novel mode of action. J Antimicrob Chemother 40: 611~614, 1997
- 62) Lucca A J, Walsh T J: Antifungal peptides: novel therapeutic compounds against emerging pathogens. Antimicrob Agents Chemother 43: 1~11, 1999
- 63) Pfaller M A, Messer S A, Coffman S: *In vitro* suseaptibilities of clinical yeast isolates to a new echinocandin derivative, LY 303366, and other antifungal agents. Antimicrob Agents Chemother 41: 763~766, 1997
- 64) Pfaller M A, Macro F, Messer S A, et al.: *In vitro* activity of two echinocandin derivatives, LY 303366 and MK-0991(L-743, 792), against clinical isolates of *Aspergillus*, *Fusarium*, *Rhizopus*, and other filamentous fungi. Diagn Microbiol Infect Dis 30: 251~255, 1998
- 65) Zhanel G G, Karlowsky J A, Harding G A, 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
- 66) Zhanel G G, Karlowsky J A, Zelenitsky S A, et al.: Susceptibility of *Candida* species isolated from the lower gastrointestinal tracts of high-risk patients to the new synthetic echinocandin LY 303366 and other antifungal agents. Antimicrob Agents Chemother 42: 2446~2448, 1998
- 67) Oakley K L, Moore C B, Denning D W: *In vitro* activity of the echinocandin antifungal agent LY 303,366 in comparison with itraconazole and amphotericin B against *Aspergillus* spp. Antimicrob Agents Chemother 42: 2726~2730, 1998
- Krishnarao T V, Galgiani J N: Comparison of the in vitro activities of the echinocandin LY 303366, the pneumocandin MK-0991, and fluconazole against Candida species and Cryptococcus neoformans. Antimicrob Agents Chemother 41: 1957~1960, 1997
- 69) Karlowsky J A, Harding G A, Zelenitsky S A, et al.: In vitro kill curves of a new semisynthetic echinocandin, LY-303366 against fluconazolesensitive and -resistant Candida species. Antimicrob Agents Chemother 41: 2576~2578, 1997
- 70) Green L J, Marder P, Mann L L, et al.: LY 303366 exhibits rapid and potent fungicidal activity in flow cytometric assays of yeast viability. Antimicrob Agents Chemother 43: 830~835, 1999
- 71) Verweij P E, Oakley K L, Morrissey J, et al.: Efficacy of LY 303366 against amphotericin Bsusceptible and -resistant Aspergillus fumigatus

- in a murine model of invasive aspergillosis. Antimicrob Agents Chemother 42: 873~878, 1998
- 72) Petraitis V. Petraitiene R, Groll A H, et al.: Antifungal efficacy, safety, and single-dose pharmacokinetics of LY 303366, a novel echinocandin B, in experimental pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits. Antimicrob Agents Chemother 42: 2898~2905, 1998
- 73) Petraitiene R, Petraitis V, Groll A H, et al.: Antifungal activity of LY 303366, a novel echinocandin B, in experimental disseminated candidiasis in rabbits. Antimicrob Agents Chemother 43: 2148~2155, 1999
- 74) Marco F, Pfaller M A, Messer S A, et al.: Activity of MK-0991 (L-743-872), a new echinocandin, compared with those of LY 303366 and four other antifungal agents tested against blood stream isolates of *Candida* spp. Diagn Microbiol Infect Dis 32: 33~37, 1998
- 75) Bartizal K, Gill C J, Abruzzo G K, et al.: *In vitro* preclinical evaluation studies with the echinocandin antifungal MK-0991 (L-743-872). Antimicrob Agents Chemother 41: 2326~2332, 1997
- 76) Vazquez J A, 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
- 77) Franzot S P, 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
- 78) Graybill J R, Najvar L K, Luther M F, et al.: Treatment of murine disseminated candidiasis with L-743872. Antimicrob Agents Chemother 41: 1775 ~1777, 1997

- 79) Powles M A, Liberator P, Anderson J, et al.: Efficacy of MK-991 (L-743-872), a semisynthetic pneumocandin, in murine models of *Pneumocystis carinii*. Antimicrob Agents Chemother 42: 1985~1989, 1998
- 80) Graybill J R, Najvar L K, Montalbo E M, et al.: Treatment of histoplasmosis with MK-0991 (L-743,872). Antimicrob Agents Chemother 42: 151 ~153, 1998
- 81) Georgopapadakou N H, Walsh T J: Antifungal agents: chemotherapeutic targets and immunologic strategies. Antimicrob Agents Chemother 40: 279~ 291, 1996
- 82) Turner W W. Current W L: Echinocandin antifungal agents. *In* Biotechnology of Antibiotic, 2 nd ed (Strohl W R ed), p.315~334, Mercel Dekker, New York, 1997
- 83) Bryskier A: Novelties in the field of anti-infectives in 1998. Clin Infect Dis 29: 632~658, 1999
- 84) 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
- 85) Ikeda F, Wakai Y, Matsumoto S, et al.: Efficacy of FK 463, a new lipopeptide antifungal agaent, in mouse models of disseminated candidiasis and aspergillosis. Antimicrob Agents Chemother 44: 614~618, 2000
- 86) Matsumoto S, Wakai Y, Nakai T, et al.: Efficacy of FK 463, a new lipopeptide antifungal agent. in mouse models of pulmonary aspergillosis. Antimicrob Agents Chemother 44: 619~621, 2000
- 87) Uchida K, Nishiyama Y, Yokota N, et al.: *In vitro* antifungal activity of a novel lipopeptide antifungal agent, FK 463, against various fungal pathogens. J Antibiot 53: 1175~1181, 2000

# New antifungal agents currently under clinical development

# Hideyo Yamaguchi

Teikyo University Institute of Medical Mycology, 359 Otsuka, Hachioji-shi, Tokyo 192-0395, Japan

Currently available antifungal agents for the treatment of invasive fungal infections are limited in number and usefulness. Thus, the development of novel antifungal agents, including new formulations of approved agents, with advantages over and/or complimentary to existing agents is urgently needed. Antifungal agents presently at different clinical development stages in the United States, Europe, and Japan include: (i) various lipid formulations of polyenes (particularly amphotericin B); (ii) hydroxypropyl  $-\beta$ -cyclodexrin formulations of itraconazole; (iii) new generation triazoles; and (iv) candins. Novel delivery systems utilized for the new formulations of polyenes and itraconazole substantially modulate the pharmacokinetics of the existing compounds, and may also be useful in enhancing the delivery of antifungal agents to infection sites. The new generation of triazoles, including voriconazole, posaconazole and ravuconazole, presently at advanced stages of clinical development exhibit an increased activity and expanded spectrum compared with fluconazole and generally demonstrate good pharmacological properties and low toxicity. Candins represent a novel class of antifungal agents that act by inhibiting the synthesis of  $(1 \rightarrow 3) - \beta$  -glucan synthase, a key enzyme in fungal cell wall biosynthesis. Three compounds in this class, viz., VER-002, MK-0991 and FK 463, are fungicidal and active against various fungal pathogens and Pneumocystis carinii without cross-resistance to azoles and show excellent pharmacokinetics and low toxicity. These promising new agents are expected to become available in the near future and should constitute effective new options for the management of a variety of invasive fungal infections.