

## 新規抗真菌薬の探索研究

八木澤 守 正

日本抗生物質学術協議会

### 要 旨

現在の臨床において用いられている抗真菌薬は、主として抗真菌性抗生物質とアゾール系抗真菌薬であり、最近になりカンディン系抗生物質のミカファンギンが臨床導入されたことにより、深部真菌症の治療法は著しく変革されることと期待されている。しかしながら、それら多種の抗真菌薬を用いても克服することができない真菌症が存在し、耐性真菌感染症も問題化している。

そのような真菌症治療の現状において、新規抗真菌薬の探索研究に期待されることは大きく、既存薬を凌駕するような、有効で安全な新薬の供給が望まれている。世界における新規抗真菌薬の研究開発の重点はアゾール系誘導体の創製・評価に置かれているが、研究開発中の新規抗真菌性抗生物質には、既存抗真菌薬と異なる作用機序を有し、交差耐性真菌が認められない化合物もあり、評価が進められている。

**Key words:** 抗真菌性抗生物質 (antifungal antibiotics), アゾール系抗真菌薬 (azole antifungals), 新規抗真菌薬探索研究 (exploratory research on novel antifungal agents)

シンポジウム「新時代の創薬」のイントロダクションとして、最近数年間の世界における抗真菌薬の現状と、新規抗真菌薬の研究開発の状況を紹介します。

### 1. 抗真菌性抗生物質の現状

国内で使用されてきた抗真菌性の抗生物質は12品目あり、1939年に英国で発見されたグリセオフルビンを端緒として様々な化学構造を有する物質であるが、既に3品目は製造が中止されている。それらの抗真菌性抗生物質の殆どが、対象となる真菌種が限られていたり、好ましくない副作用を発現したりするため、主として表在性の皮膚真菌症に対する外用剤として用いられてきており、深部真菌症に対して全身投与可能な物質は限られている。

また、それら抗真菌性抗生物質の半数に相当する6品目は、いわゆるポリエンマクロライド系抗生物質であるが、化学構造から見ると、テトラエン、ペンタエン、ヘキサエン及びヘプタエンに細分化される。長年にわたり真菌症治療のゴールドスタンダードとして汎用されてきた、ヘプタエン構造を有するアムホテリシンBは優れた活性を有しているが、極めて毒性が強いために臨床使用が限定されていた。

そのような、国内における抗真菌性抗生物質の状況を打破したのが、1998年に藤沢薬品において創製され、2002年の年末から臨床使用され始めたミカファンギン

である。その深部真菌症に対する臨床効果はアムホテリシンBに匹敵し、重症例に対しては1日300mgまで投与できるという安全性と相俟って、深部真菌症の治療法は大きな変革期を迎えたと云われている。

日本と米国の抗真菌性抗生物質の状況を比較すると、米国ではエイズ患者における真菌症などに対してアムホテリシンBのリポソーム製剤やリビッド・コンプレックス製剤などの安全性が改善された製剤が汎用されているのに比して、国内では、それらの製剤は未だ承認されていない。また、米国ではミカファンギンと同じカンディン系であるカスポファンギンが使用されているが、その適応は、他の抗真菌薬が無効であるアスペルギルス症に限定されている。ミカファンギンは米国においても承認申請がなされたが、FDAはデータ不足であるとの理由で承認していない。さらに、米国では同系統のアニデュラファンギンの臨床評価が完了し、FDAに承認申請がなされたとのことである。

### 2. アゾール系抗真菌薬の現状

日本及び米国において現在使用されているアゾール系の抗真菌薬は15品目あるが、それらのうちで、経口または注射による全身投与が可能なものはミコナゾール、ケトコナゾール（日本では外用のみ）、イトラコナゾール、フルコナゾール及びボリコナゾール（日本では未承認）の5品目のみであり、他の品目は皮膚真菌症治療の外用剤に限定されている。

アゾール系化合物は、いわゆるメディシナル・ケミストリーという創薬の典型として、薬学教育の絶好の材料

とされている。セフェム系抗生物質やキノロン系抗菌薬のような世代分類はなされていないが、開発年代に応じた構造-活性相関的な特徴がある。アゾール系抗真菌薬のプロトタイプであるクロトリマゾールは、活性中心としてイミダゾール環を有しており、その側鎖である3分子のフェニル環の1つに1分子のクロルが置換している。その抗真菌活性を増強するために、クロル置換基の数を増やす研究が進められ、ミコナゾールには4分子のクロルが導入されている。

その後の構造-活性相関研究は、大別すると3方向に分かれ、それぞれの成果が得られている。まず、側鎖の化学修飾を主眼点とする研究では、4つの環状構造を含むケトコナゾールが得られている。第2の方向としては、活性中心であるイミダゾール環をトリアゾール環に置き換える研究が進められ、ケトコナゾールを出発のモデル化合物とし、活性中心をトリアゾール環に置き換えて、その側鎖をさらに延長して6つの環状構造を有するイトラコナゾールの創製（1980年、ベルギー）に至っている。イトラコナゾールは、アスペルギルス属などの深在性の糸状真菌に対しても優れた活性を有しており、その創製により、アゾール系抗真菌薬は一段の進歩を遂げたと言われている。

一方、側鎖を最小限に止めながら、ミコナゾールよりも優れた化合物を創製する研究が進められたが、フェニル環に置換するクロルをフルルに置き換え、さらに、イミダゾール環をトリアゾール環に置き換えた、完成度の高いフルコナゾールが1982年に英国で創製されている。フルコナゾールは国内でも注射剤及び経口剤としてカンジダ属及びクリプトコッカス属による呼吸器、尿路、消化管の真菌感染症及び髄膜炎への適応が承認されており、経口投与により100%近くが吸収される特徴を活かして、注射剤から経口へのスイッチ療法も容易であるので、症例数の多いカンジダ感染症の治療に汎用されてきている。また、フルコナゾールをリン酸エステル化した製剤が2003年10月に承認され、少量で高濃度の薬液を注射投与することが可能となったので、患者に対する負担も軽減され、今後も汎用されることと思われる。

しかしながら、フルコナゾールは、有効菌種として承認は受けていながらも、アスペルギルス属に対する活性が比較的弱く、臨床使用上の限界があった。

### 3. 新規アゾール系抗真菌薬の開発

イトラコナゾールはアスペルギルス属に対して臨床的に有効であるが、分子量が705と高分子であり、溶解性が低いので遊離塩基自体は注射剤として用いることができず、シクロデキストリンを用いた注射用製剤の開発が行われている。また、その抗真菌スペクトルの拡大、酵母状真菌に対する活性の増強、他の薬剤との相互作用の軽減などを目的とする誘導体の研究開発が進められている。一方、フルコナゾールは分子量が306と低分子であり、臨床適応上の利点が多いが、耐性真菌に対する有効性が付与され、アスペルギルス属に対する活性を増強し

た誘導体の研究開発が進められている。

そのように、新規アゾール系抗真菌薬の開発理念は高分子物質と低分子物質の二極化の様相を呈してきており、それぞれの理念の下に相当の成果が得られている。高分子系統の誘導体としては、1995年に米国 Schering社から発表されたポサコナゾール (Posaconazole, Fig. 1) があるが、その臨床開発においてはアスペルギルス属のみならず、ムコール、フザリウム及びヒストプラズマ感染症などの広範な臨床適応を目指した治験が実施されている。その治験に当っては、遊離塩基が経口投与されているが、現在、イトラコナゾールと同様にシクロデキストリンを用いた製剤化による注射剤が検討されているとのことである。

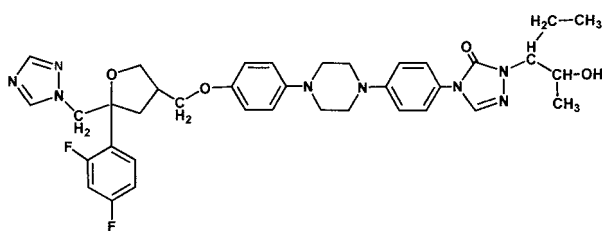


Fig. 1. Structure of Posaconazole

一方、低分子の誘導体は世界の製薬会社が競って研究開発を進めているが、1991年に英国 Pfizer社で創製されたボリコナゾール (Voriconazole, Fig. 2) が先行しており、米国では既に臨床使用されていて、国内でも承認申請がなされている。その特徴は、フルコナゾールと同様に低分子でありながらも、フェニル環の付け根にあるR配位の水酸基に対して、隣のメチレンにS配位のメチル基を導入したことにより、アスペルギルス属に対してイトラコナゾールと同程度の優れた抗真菌活性が付与されていることである。

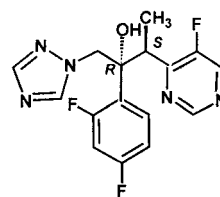


Fig. 2. Structure of Voriconazole

創薬研究の妙味の一つとして、世界各地の製薬企業や研究所が、ほぼ同時期に、同じようなアイデアに基づき同じような物質を創製するということがあり、時として特許論争が起こることはありながらも、全体的な科学水準が急速に高められることになる。この低分子のアゾール系抗真菌薬の新薬開発競争でも、そのような状況が認められ、特に日本企業の旺盛な創薬研究が印象的である。エーザイのラブコナゾール (Ravuconazole, 1995年, Fig. 3) は国内では開発に着手されなかったが、米国の Bristol-Myers Squibb社に導出され、世界規模での開発が進められている。科研製薬の KP-103 (1996年, Fig. 4)、武田薬品の TAK-187 (1996年, Fig. 5)、三共の CS-758 (2000

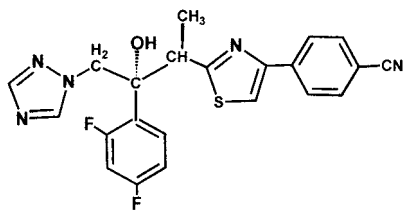


Fig. 3. Structure of Ravuconazole

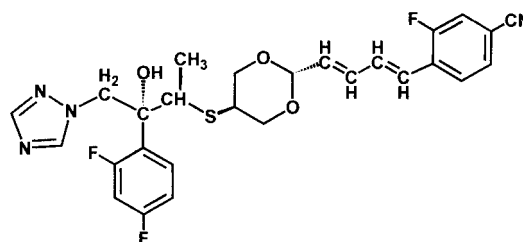


Fig. 6. Structure of CS-758

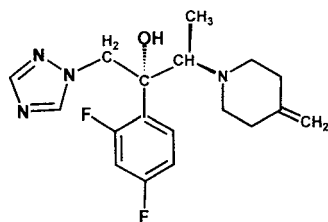


Fig. 4. Structure of KP-103

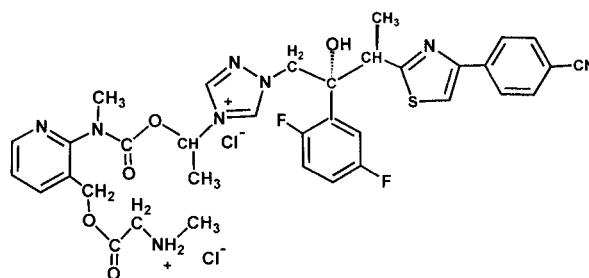


Fig. 7. Structure of BAL8557

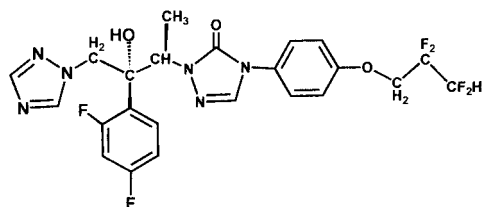


Fig. 5. Structure of TAK-187

年, Fig. 6, 当初は R120758), 日本ロシュの RO0094815 とプロドラッグ RO0098557 (2002年, Fig. 7, スイスの Basilea 社に導出され BAL8557 のコード番号が付された) などが発表されている。

構造-活性相関的に興味深いことは, それらの化合物の何れもが, ポリコナゾールと同様にトリアゾール環を活性中心とし, 2分子のフルル置換のフェニル環とトランス配位の水酸基とメチル基を有しながらも, KP-103 以外は側鎖に1つの環状構造を余分に付加して, 何らかの官能基を導入していることである。ポサコナゾールほどは大きくはないが, ある程度の大きさの側鎖を導入することにより, アスペルギルス属などの糸状真菌に対する活性を増強させることが, 経験的又はドラッグデザイ

ン的に知られてきたことと思われる。また, フルコナゾールやイトラコナゾールで経験された溶解性の低さの問題は, これらの新規物質においても対応が必要であり, ラブコナゾールは水酸基をリン酸エステル化により, CS-758 はシクロデキストリンを用いる製剤化により注射剤としての臨床適用を目指している。

#### 4. 新規抗真菌性抗生物質の研究開発

新規アゾール系抗真菌薬の研究開発が急速に進展している一方で, 新しい母核を有する抗真菌薬の探索研究が進められているが, 最新のコンビナトリアル・ケミストリーやハイスロープット・スクリーニングという技術を駆使し, 人知を尽くしても, その活性中心となる基本母核を創造することは至難の技であり, 天然物の宝庫である微生物生産物に基本母核を求めるのが早道のようなのである。

最近10年余りに行われた, 微生物由来の新規抗真菌薬探索研究成果の一例を Table 1 に示す。著者が編集主幹を勤めている国際誌 The Journal of Antibiotics に最近の45カ月間に掲載された論文中に, 44の新規物質が

Table 1. Exploratory research on novel antifungal agents in microbial products  
[Data from: The Journal of Antibiotics Vol.53, No.1, 2000~Vol.56, No.9, 2003]

Total Number of New Agents	44 (ca. one agent per month)
Number of Agents Discovered in Each Country	Japan 27, USA 6, Germany 5, Korea 2, Spain, India, Algeria, Bulgaria 1 each
Number of Agents Produced by Each Microorganism	Ascomycetes 28, Actinomycetes 12, Myxobacteria 2, Basidiomycetes 1, Symbiotic Microorganism of Sponge 1
Number of Agents Classified in Each Chemical Group	Aromatic 11, Lactone 10, Peptide 8, Sterol 4, Pyrrole 3, Alkyl 3, Diketopiperazine 2, Flavon 1, Glycolipid 1, Sordarin-group 1

発表されており、ほぼ1カ月に1物質というハイペースである。それらの新規物質の発見国を見ると、日本が27物質で約60%を占めており、それに次いで、ドイツと米国が約10%余りとなっている。それらの物質を生産する微生物を見ると、真菌由来が28物質で64%に相当し、“カビを制するにはカビ”と云うことになる。代表的な抗生物質生産菌である放線菌は、こと抗真菌薬となると、その貢献度は27%程度に留まっている。

興味深いのは、それら新規物質の構造が多様であることで、ベンゼン環やナフタレン環などの芳香環を有するものが25%、次いで、マクロライド環などのラクトン環を有するものが約23%、そして、直鎖又は環状ペプチド、ステロールやスクワレン構造、ピロール環、アルキル鎖構造の物質などとなっている。化学構造が異なれば、その対象となる真菌種が異なり、作用機序も異なることとなるので、人知を尽くして机上でデザインするよりも容易に新しい基本母核に到達することができるのであるが、感染部位への移行や生体内代謝などの要因があり、微生物が生産する天然物を医薬品として直接応用できる可能性は極めて低い。そこで、天然抗真菌性抗生物質の誘導体研究が行われ、コンビナトリアル・ケミストリーやハイスロープット・スクリーニングなどの最新技術が駆使され、医薬品として開発研究に供される候補物質が創製されるのである。

現在開発中の天然抗生物質由来の物質には、ドイツのBayer社が創製し、クロアチアのPLIVA社が臨床試験に取り組んでいるシスペンタシン系のPLD-118 (2001年, Fig. 8)がある。未だ開発の初期段階であり、今後の臨床試験成績の蓄積を待たなければならないが、既に臨床第1相試験や薬剤相互作用の検討成績が報告されている。本物質は低分子であるので、経口投与による吸収が良好であり、投与量に応じた血中濃度が得られ、持続性に優れるが蓄積性は認められず、生体内で代謝を受けることなく尿中に高率に排泄されるとのことであり、ヒト肝ミクロゾームの8種のチトクロームP450に対する影響は殆ど認められないと報告されている。作用の対象はカンジダ属に限られるようであるが、アゾール耐性真菌感染症にも有効性が期待されるし、既存の抗真菌薬との併用療法による効果も期待することができる。

その他の天然抗生物質由来の物質としてソルダリン系化合物がある。ソルダリン (Sordarin) 自体は1967年に発見された物質であるが、その化学構造の複雑さのために誘導体研究は遅れていた。複雑な構造ではあるが、カビの生産物をスクリーニングすると高頻度にヒットする一群の物質であるようで、1996年にドイツの大学からXylarinと日本の萬有製薬からBE-31405という類縁物

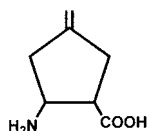


Fig. 8. Structure of PLD-118

質が発表されている。1997年に英国のGlaxo-Smith Klein社から発表されたGM237354などのソルダリン誘導体が話題となったが、その後、三共からも同系統のZofimarinの誘導体であるRS-135853 (2002年, Fig. 9)が発表されている。同物質は、アスペルギルス属には無効であるが、カンジダ属とクリプトコッカス属に対して優れた活性を示し、フルコナゾール耐性のカンジダ口内炎及び食道炎モデルにおいて、経口投与と皮下投与の何れでも有効性が認められている。

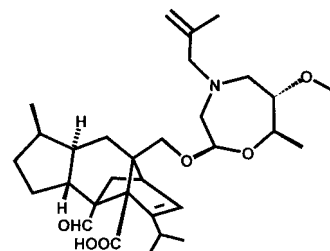


Fig. 9. Structure of RS-135853

##### 5. 抗真菌薬探索研究への新手法の応用

真菌症のみならず、細菌、ウイルス、原虫感染症に対する抗感染薬の探索研究においては、直接、それら病原体を試験管内で被験体とするか、実験的に感染させた動物を用いて新規化合物の活性を評価することが行われてきた。その手法は、病原体の増殖や生死を肉眼的に判定したり、光学的に定量化するものであるが、時代に伴って解析精度は上昇し、自動化の努力も続けられてきた。しかし、そのような従来の手法は、人手と時間を要する効率が悪いものであるため、各種病原体の感染及び発症に関与する酵素や受容体、その他の機能性蛋白への作用を指標とする生化学的探索法が考案されてきている。そして、この数年間は“ゲノム創薬”の中の一大大テーマとして抗感染薬が取り上げられている。

抗真菌薬探索研究において新手法が採用された一例として、カンジダ属菌のアゾール系耐性に関与する薬剤排泄ポンプ阻害剤の探索研究を挙げることができる。未だ、臨床開発に供するまでの候補品目は得られてはいないが、複数の機能性蛋白が関与する薬剤耐性機序の克服には、ゲノム創薬的なアプローチは有力な手段になると考えられている。一方、探索研究における、実験者に対する“バイオハザード”の回避ということも、ゲノム創薬技法の利点と考えることができる。例えば、コクシジオイデス属菌のように感染性が高く、その治療法が確立していない真菌症に対する新規抗真菌薬の探索研究においては、安全性の高い実験系の確立が必要である。

また、従来の手法に基づいて創製された開発候補品目の薬理学的特徴や予期すべき副作用を、ゲノム創薬の手法を用いて早期に評価することも可能となりつつある。アゾール系抗真菌薬のように薬物相互作用に留意すべき医薬品に関しては、動物実験やヒトにおける臨床試験において、思わぬ副作用が発現することを回避するための、極めて有力なアプローチになることと期待されている。

る。

#### 6. おわりに

「新時代の創薬」のイントロダクションとして、抗真菌薬の臨床使用の現状を解説し、現在開発中の各種の新規抗真菌薬を紹介した。新しい抗真菌薬に求められている、既存薬を凌駕する特徴としては、抗真菌スペクトルの拡大、耐性真菌の非誘発性、既存の耐性真菌に対する

有効性、副作用の低減化、薬物相互作用の回避など十指に余る要望がある。医療の進歩に伴い変貌してきた真菌感染症に対して、現在までに開発されてきた抗真菌薬により、一応の対応はなされてきているが、未だに十分とは言えない状況である。今後、一層有効で安全な新規抗真菌薬が開発され、治療の選択肢が増加することにより、治療成績が著しく上昇することを望む次第である。

## Drug Discovery in the New Era: Exploratory Research on Novel Antifungal Agents

Morimasa Yagisawa

Japan Antibiotics Research Association,  
2-20-8 Kamiosaki, Shinagawa, Tokyo 141-0021, Japan

The major antifungal agents currently used in clinics fall into classes of either antibiotics or azoles. Recent introduction of a candin-antibiotic, micafungin, into clinical practice is expected to greatly improve the outcome of therapy in deep mycoses. However, there still exist many mycoses which are hard to treat even with application of a variety of antifungal agents.

With this situation of chemotherapy in mycoses, development of novel antifungal agents with good profiles in efficacy and safety and superior to those currently available are anticipated to be discovered by exploratory research. The major target worldwide in the research and development of novel antifungal agents is azole-class compounds. However, among the antifungal antibiotics now being developed, several compounds are being subjected to clinical evaluation based on their novel mechanisms of action and on their non-susceptible feature of cross-resistance to existing antifungal agents.

---

この論文は、第47回日本医真菌学会総会の“シンポジウム4：新時代の創薬”において発表されたものです。