

総 説

# 抗真菌薬の研究開発戦略

福 岡 隆

三共株式会社 プロジェクト推進部

## 要 旨

近年、深在性真菌症が増加する傾向にある一方、臨床で使用可能な抗真菌薬の数は限られており、また、それぞれの薬剤は種々の課題を有している。我々は、薬剤としての総合的なプロファイルが優れたトリアゾール系化合物に着目し、開発研究を開始した。その結果、抗真菌スペクトラム、活性、安全性などの面で優れた特長を有するCS-758を見出した。ここに至る過程で、我々は以下に示すさまざまな課題を経験した。(1) *In vitro* 活性が必ずしも *in vivo* 活性に反映されなかった。(2) 薬剤として適切な化合物を選択するためには、*in vivo* 薬効評価の指標と体内動態プロファイルの関係が重要であった。(3) 臨床効果の予測には、適切な感染モデルの構築が必要であった。(4) 新薬の開発には、既存薬との明確な差異化が重要であった。以上のような経験は、今後の新規抗真菌薬の開発研究の上で参考になると考えられる。

**Key words:** 深在性真菌症 (deep-seated mycosis), 抗真菌薬 (antifungal agents), 研究課題 (issues of research), トリアゾール (triazole), CS-758

## 1. はじめに

真菌感染症、特に深在性真菌症に対する治療薬の必要性は近年高まりつつある。この背景には、医療の発達に伴って免疫能の低下した患者が増加したことが挙げられる。一方、現在臨床で使用可能な抗真菌薬の数は限られており、また、それぞれの薬剤は種々の課題を有しているため、さらなる新薬の開発が望まれている。抗真菌薬に比べて抗真菌薬の研究開発が難しい理由としては、真菌が真核生物であるために選択毒性の確保が困難であることが挙げられる。さらに、安全性以外にも、薬剤として適切なプロファイルを有する化合物を選択する段階において、いくつかの課題が存在する。我々はさまざまな角度から新規抗真菌薬の開発を目指してきたが、抗真菌スペクトラム、活性、安全性の面において優れたトリアゾール系化合物に着目し、1985年から開発研究を開始した。この系統の既存薬であるフルコナゾール (FLCZ) やイトラコナゾール (ITCZ) の有用性は臨床的にも高く評価されているが、更なるスペクトラムの拡大や抗真菌活性の増強などが望まれている。このような観点から、我々はスクリーニングおよび様々な基礎的検討を行ない、幅広い抗真菌スペクトラムと強力な活性を特長とする新規トリアゾール系抗真菌薬CS-758を選択した<sup>1, 2)</sup>。ここに至る経過の中で我々が直面した研究段階における諸問題と、それらを克服するために実施したことの一部を以下に紹介する。

## 2. *In vitro* 活性と *in vivo* 活性の関係について

我々は、数多くのトリアゾール系化合物をスクリーニングする段階において、*in vitro* 活性が必ずしも *in vivo* 活性に反映されないことを経験した。特に、*in vitro* 評価に寒天培地を使用していた当初は、その結果とマウス全身感染モデルに対する延命効果にはほとんど相関が認められなかった。そこで、NCCLS微量液体希釈法<sup>3-5)</sup>に準じたMIC測定法に評価法を変更すると同時に、初期の化合物スクリーニング段階からマウス全身感染モデルに対する延命効果測定を取り入れた。その結果、優れた *in vivo* 活性を示す化合物を多数見出すことに成功した。

## 3. *In vivo* 活性と体内動態 (PK) プロファイルの関係について

我々は、優れた *in vivo* 活性を示した化合物の中から、各種の評価および初期安全性評価の結果を基に1つの化合物 (R-102557) を選択した<sup>6)</sup>。しかし、高次評価の段階で、各種動物におけるPKプロファイルの結果から、本化合物がヒトにおいて非常に長い血中半減期を示す可能性が高いことが明らかとなった。これは、マウス全身感染モデルでの評価指標を平均生存日数としていたことに起因すると考えられた。すなわち、最終薬剤投与後、マウスの生存観察を11または20日間と比較的長期間に渡って実施したため、結果的に血中半減期の長い化合物が選択されたものと考えられた。本化合物はその段階で安全性に問題はなかったが、ヒトの予測血中半減期の長さから、開発には適さないと判断した。我々は、この経験を生かして、平均生存日数のみでなく、薬剤投与期間

別刷請求先：福岡 隆

〒140-8710 東京都品川区広町 1-2-58

三共株式会社 プロジェクト推進部

中に生存日数を低下させない投与量等も評価指標として組み入れ、その結果として優れたプロファイルを有するCS-758を選択するに至った。

#### 4. 新規トリアゾール系抗真菌薬 CS-758 について

CS-758は *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp. をはじめとする临床上重要な菌種の多くをカバーする幅広い抗真菌スペクトラムと、強力な活性を特長としている<sup>1, 2)</sup>。臨床分離株に対する本剤の MIC<sub>90</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ ) は、FLCZ感受性 *Candida albicans* (FLCZ MIC,  $\leq 0.5$ ) に対して  $\leq 0.008$  と強力であり、他の各種 *Candida* 属に対してもその活性は0.25以下と優れている。また、*C. neoformans* に対しては  $\leq 0.008$  と極めて強力であり、临床上大きな問題となっている *Aspergillus fumigatus* や *Aspergillus flavus* に対してもそれぞれ0.06と優れた効果が期待できる。さらに、FLCZ低感受性 *C. albicans* (FLCZ MIC range, 4-32  $\mu\text{g/ml}$ ) に対する活性が良好である (CS-758 MIC range, 0.016-0.5  $\mu\text{g/ml}$ ) ことも特長のひとつである。これらの活性は、既存および先行開発薬と比較しても同等以上に強力であり、改良新薬として開発する意義が十分にあると考えられた。また、本剤のこのような優れた *in vitro* 活性が *in vivo* 活性として反映することも、*C. albicans*, *C. neoformans*, *A. fumigatus*, *A. flavus* によるマウス全身感染モデルに対する優れた効果として確認されている<sup>2)</sup>。

#### 5. 臨床効果予測のための適切な感染モデルの構築について

我々は、CS-758が優れた *in vitro* および *in vivo* 活性を示す他に、高い安全性と薬剤として開発するのに相応しいPKプロファイルを有していることを確認した。しかし、この段階において本剤の開発意義を示すためには、より適切な感染モデルが必要であると考えた。そこで我々は、新しいマウス口腔カンジダ症モデルを構築し<sup>7)</sup>、FLCZ耐性 *C. albicans* による感染に対してもCS-758の治療効果が期待できることを実験的に示すことができた<sup>8)</sup>。

#### 6. 新規メカニズムを有する抗真菌薬の開発について

我々は、トリアゾール系以外の抗真菌薬の開発も目指し、sordarin系化合物の開発研究を行った<sup>9-11)</sup>。この系統の化合物は、経口投与した場合の *in vivo* 効果も確認されており、新規メカニズムを有する抗真菌化合物の中では比較的完成度が高いプロファイルを有していると考えられる<sup>12)</sup>。しかし、*Aspergillus* spp. に対しては活性を示さない等、抗真菌スペクトラムの点で未だに課題が多く、臨床開発には至っていない。こうした新規性の高い化合物の開発研究においては、トリアゾール系化合物で経験した以上に多くの課題があると考えられる。

#### 7. おわりに

CS-758を見出す過程で我々が経験した課題は、今後

の抗真菌薬を開発する上で参考になると考えられる。しかし、これらは、抗真菌薬の開発研究においてはほんの一例に過ぎない。今後、新規性の高い抗真菌薬を研究開発していくには、こうした経験を活かしつつ、新たに生じるさまざまな課題を迅速かつ着実に克服していくことが、今後も重要であると考えられる。

#### 8. 謝辞

トリアゾール系化合物の開発研究において、長年に渡ってご指導頂いた帝京大学医真菌研究センターの山口英世先生、内田勝久先生に厚く御礼申し上げます。

また、CS-758の開発研究にご指導・ご協力頂きました桑原章吾先生、SG Filler先生、MG Rinaldi先生、河野茂先生、宮崎義継先生、大津喜子先生、渡辺晋一先生(順不同)に、ここに深謝申し上げます。

#### 参考文献

- 1) Konosu T, Oida S, Nakamura Y, Seki S, Uchida T, Somada A, Mori M, Harada Y, Kamai Y, Harasaki T, Fukuoka T, Ohya S, Yasuda H, Shibayama T, Inoue S, Nakagawa A, Seta Y: Synthesis and *in vitro* antifungal activities of novel triazole antifungal agent CS-758. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* **49(12)**: 1647-1650, 2001.
- 2) Kamai Y, Harasaki T, Fukuoka T, Ohya S, Uchida K, Yamaguchi H, Kuwahara S: *In vitro* and *in vivo* activities of CS-758 (R-120758), a new triazole antifungal agent. *Antimicrob Agents Chemother* **46(2)**: 367-370, 2002.
- 3) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Tentative standard M27-T (1995). NCCLS, Wayne, Pa.
- 4) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard M27-A (1997). NCCLS, Wayne, Pa.
- 5) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of conidium-forming filamentous fungi. Proposed standard M38-P (1998). NCCLS, Wayne, Pa.
- 6) Oida S, Tajima Y, Konosu T, Nakamura Y, Somada A, Tanaka T, Habuki S, Harasaki T, Kamai Y, Fukuoka T, Ohya S, Yasuda H: Synthesis and antifungal activities of R-102557 and related dioxane-triazole derivatives. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. **48(5)**: 694-707, 2000.
- 7) Kamai Y, Kubota M, Kamai Y, Hosokawa T, Fukuoka T, Filler SG: New Model of oropharyngeal candidiasis in mice. *Antimicrob Agents Chemother* **45(11)**: 3195-3197, 2001.
- 8) Kamai Y, Kubota M, Fukuoka T, Kamai Y, Maeda N, Hosokawa T, Shibayama T, Uchida K, Yamaguchi H, Kuwahara S: Efficacy of CS-758, a novel triazole, against experimental fluconazole-resistant oropharyngeal candidiasis in mice. *Antimicrob Agents Chemother* **47(2)**: 601-606, 2003.

- 9) Kaneko S, Uchida T, Shibuya S, Honda T, Kawamoto I, Harasaki T, Fukuoka T, Konosu T: Synthesis of sordaricin analogues as potent antifungal agents against *Candida albicans*. *Bioorg Med Chem Lett* **12**(5): 803-806, 2002.
- 10) Arai M, Harasaki T, Fukuoka T, Kaneko S, Konosu T: Synthesis and evaluation of novel pyrrolidinyl sordaricin derivatives as antifungal agents. *Bioorg Med Chem Lett* **12**: 2733-2736, 2002.
- 11) Kaneko S, Arai M, Uchida T, Harasaki T, Fukuoka T, Konosu T: Synthesis and evaluation of N-substituted 1,4-oxazepanyl sordaricins as selective fungal EF-2 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* **12**(13): 1705-1708, 2002.
- 12) Fostel JM, Lartey PA: Emerging novel antifungal agents. *Drug Discov Today* **5**(1): 25-32, 2000.

## Strategy for Research and Development of Antifungal Agents

Takashi Fukuoka

Sankyo Co., Ltd., R&D Project Management Department  
1-2-58 Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan

The incidence of deep-seated mycosis has recently been increasing, while the number of clinically available antifungal agents is very limited and each agent has some drawbacks. We focused on the triazole class that is known to have good profiles as antifungal agents. After researching them, we found that CS-758 had excellent profiles in terms of antifungal spectrum, activity, and safety. Until this candidate was obtained, we experienced the following difficulties: (1) *In vivo* activity did not always reflect *in vitro* activity. (2) The relationship between *in vivo* activity and pharmacokinetic profile was important in selecting a candidate as an antifungal agent. (3) Suitable infection-models had to be established to predict clinical efficacy. (4) It was necessary to demonstrate superiority over marketed drugs to develop a novel agent. These experiences give us good ideas for future development of novel 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。