

総 説

## リポソーマル アムホテリシン B

深 澤 万左友

住友製薬株式会社 開発本部  
(現 大日本住友製薬株式会社 開発本部)

### 要 旨

リポソーマル アムホテリシン B (AmBisome™) は、現在でも深在性真菌症治療の“gold standard”とされているアムホテリシン B (AMPH-B) の抗真菌活性を維持しつつ副作用を低減させた DDS (Drug Delivery System) 製剤である。母剤の AMPH-B は、アスペルギルス、カンジダなど幅広い抗真菌スペクトラムを有し、殺菌的に作用する。その作用機作は AMPH-B が真菌細胞膜のエルゴステロールに吸着し、細胞膜の透過性を高め細胞質成分を漏出させることである。一方、AMPH-B はヒト細胞膜のコレステロールへの親和性が低く真菌細胞ほど強い影響を与えないが、この選択毒性は完全でないため臨床では重篤な腎毒性等が発現し、その使用には十分な注意が必要である。

本剤は単層リポソーム構造を有し、投与後も血流中にほとんどフリーの AMPH-B を放出することなく感染組織にリポソームのまま運ばれ効果を示す。AMPH-B 既存製剤 (ファンギゾン™) と同様の *in vitro* 抗真菌活性ならびに動物実験での *in vivo* 効果を示し、海外臨床試験でも同様の高い治療効果が認められている。それと同時に、リポソーム化に伴う薬物動態特性の改善や動物細胞への傷害性や反応性の著しい低減によって、毒性の軽減、特に腎臓に対する副作用や投与時における発熱、さむけ/悪寒などの頻度および程度が軽減された。

**Key words:** アムホテリシン B (amphotericin B), 脂質製剤 (lipid formulation), アンビゾーム (AmBisome), SM-26000, 深在性真菌症 (deep mycosis)

### はじめに

アムホテリシン B (AMPH-B) は *Streptomyces nodosus* の産生するポリエンマクロライド系の抗生物質であり、そのデオキシコール酸製剤であるファンギゾン™ (d-AMPH-B) は 1962 年に市販されて以来 40 年以上を経過した現在でも、深在性真菌症治療の“gold standard”として使用されている。

AMPH-B は真菌細胞膜に普遍的に存在するエルゴステロールに結合して膜透過性を亢進させることにより、その抗真菌活性を発現するため、幅広い抗真菌スペクトラムと強い殺菌活性を有する。一方、動物細胞膜の主要脂質成分であるコレステロールに対しても弱いながら親和性を有するため、その選択性は完全なものではなく、臨床においては投与時の発熱や悪寒、また低カリウム血症、腎毒性等の重篤な副作用を発現し、その使用には十分な注意が必要である。

リポソーマル アムホテリシン B (L-AMPH-B, AmBisome™) は AMPH-B をリポソーム化することにより、d-AMPH-B の有効性を維持したまま、その問題となる副作用を軽減することを目的に米国 Vestar 社 (後、NeXstar Pharmaceuticals 社, 現在, Gilead Science 社) で開発された DDS (Drug Delivery System) 製剤である。

本稿では、L-AMPH-B の物理化学的性質、薬理作用および海外での臨床試験成績を中心に国内での開発状況も含め紹介したい。

### AMPH-B の脂質製剤

AMPH-B の脂質製剤としては、欧米では Abelcet™, Amphocil™ (Amphotec™), L-AMPH-B の 3 剤が開発され、臨床使用されているが、本邦においては承認されたものはなく、L-AMPH-B のみが開発中である。Abelcet は AMPH-B の lipid complex, Amphocil は AMPH-B の colloidal dispersion であり、これらの脂質製剤は、用いられる脂質の組成、分子の形態や大きさ、AMPH-B の含有量といった物理化学的な性状が大きく異なっている (Table 1)。L-AMPH-B は水素添加大豆 phosphatidylcholine (HSPC), distearoyl phosphatidylglycerol (DSPC), 及びコレステロールで構成されたりポソームの脂質二重膜に AMPH-B が強固に保持された単層リポソームであることを特徴とし (Fig. 1), その平均粒子径が 100 nm 以下と小さいため、他の AMPH-B 脂質製剤と比べ、網内系細胞に取り込まれにくい性質を持っている。また、その大きさのため通常の毛細血管壁を通過せず臓器移行性は低いため、L-AMPH-B 投与後の血中濃度は高く、リポソーム構造を維持したまま長時間血中に滞留する<sup>1)</sup>。

別刷請求先: 深澤万左友

〒104-8356 東京都中央区京橋 1-12-2  
大日本住友製薬(株) 開発本部

### L-AMPH-B の薬理作用

L-AMPH-B は AMPH-B がリポソーム膜中に埋め込ま

Table 1. Lipid formulation of amphotericin B

Drug	Abelecet	Amphocil	L-AMPH-B
Type	lipid complex	colloidal dispersion	unilamellar liposome
Components (Molar Ratio)	DMPC/DMPG (7:3)	Cholesteryl sulfate	HSPC/Chol/DSPG (2:1:0.8)
Shape	ribbon-like	disk-like	spherical vesicle
Size (diameter)	1,600~11,000 nm	120~140 nm	60~70 nm
Content of AMPH-B	30%	50%	4%

DMPC: dimyristoyl phosphatidylcholine, DMPG: dimyristoyl phosphatidylglycerol

HSPC: hydrogenated phosphatidylcholine, Chol: cholesterol, DSPG: distearoyl phosphatidylglycerol

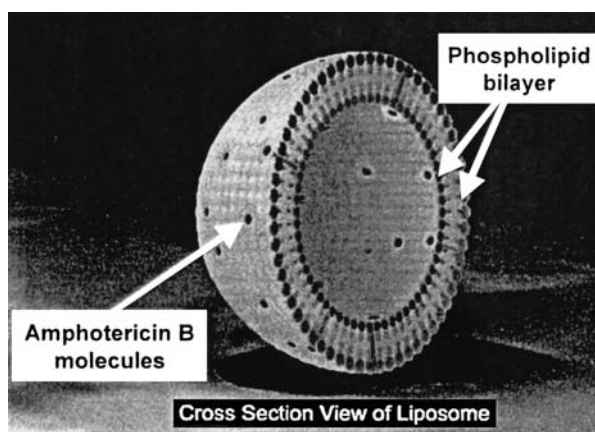


Fig. 1. Structure of liposomal amphotericin B (<http://www.ambisome.com>)

れているが、その *in vitro* 抗真菌活性は d-AMPH-B に匹敵することが報告されている<sup>2)</sup>。Adler-Moore らは、ローダミン色素を封入した L-AMPH-B や、脂質成分を蛍光標識することにより作成した L-AMPH-B を用い、*Candida albicans*, *C. glabrata* および *Aspergillus fumigatus* と培養すると、L-AMPH-B が真菌細胞壁に結合した後、その部分でリポソーム構造が崩壊し、真菌細胞が死滅することを報告している<sup>1)</sup>。

一方、L-AMPH-B は動物細胞に対しては AMPH-B を遊離せず、傷害活性を示さない。ヒト赤血球に対する溶血性を指標に、その傷害性を検討すると、d-AMPH-B と L-AMPH-B では約 100 倍の乖離が認められ、また動物細胞株に対する傷害活性も d-AMPH-B と比較して低いことが報告されている<sup>1)</sup>。

d-AMPH-B の *in vivo* 抗真菌活性については、*C. albicans*<sup>3, 4)</sup>, *A. fumigatus*<sup>5)</sup>, *Cryptococcus neoformans*<sup>4)</sup> 等の真菌を用いた感染モデルにおいて検討されている。d-AMPH-B はその毒性のため、投与量を十分に上げることが出来ないが、L-AMPH-B は d-AMPH-B に比べ低毒性のため、投与量を 10 倍程度増加することが可能であり、その結果、d-AMPH-B に優る抗真菌活性を示すことが報告されている。また、L-AMPH-B は血管透過性が亢進していると考えられる感染部位周辺にリポソーム構造を維持したまま局在することも報告<sup>6)</sup> されており、このことも L-AMPH-B の優れた *in vivo* 抗真菌活性の一因と考えられる。

すなわち、L-AMPH-B は、血中でリポソーム構造を維持したまま安定に存在し、正常組織においては血管からの漏出も制限されるのに対し、感染部位においては血管透過性の亢進によりリポソームが漏出し、存在する真菌細胞に特異的に作用して、抗真菌活性を示すと考えられる。

#### L-AMPH-B の臨床成績

L-AMPH-B の臨床試験は 1988 年にヨーロッパ主体で、d-AMPH-B 無効の症例、腎毒性や腎障害のため d-AMPH-B の使用が不可能な症例等を対象とした救命救急的試験として開始された。1990 年にアイルランドで世界で最初の承認を取得以来、1997 年には米国において、不明熱患者のエンピリックセラピー、d-AMPH-B 無効あるいは使用できない患者での真菌症を対象に承認を取得し、2004 年現在では、世界 47 カ国で承認されている。

従って、L-AMPH-B の臨床成績に関する報告は多数存在するが、その中で、L-AMPH-B の臨床的な特徴を最も良く示すと考えられる、d-AMPH-B との二重盲検比較試験の成績を紹介する<sup>7)</sup>。対象は抗癌化学療法、骨髄移植等により好中球が  $500/\text{mm}^3$  以下で発熱があり、抗菌剤不応の患者であり、343 名に L-AMPH-B 3.0 mg/kg/日、344 名に d-AMPH-B 0.6 mg/kg/日が投与された。全体的な改善率は L-AMPH-B 群：50.1% に対し d-AMPH-B 群：49.4%、解熱を指標とした改善率は 58.0% に対し 58.1%、また、薬剤投与 7 日後の生存率は 92.7% に対し 89.5% といずれも同様の成績であった。副作用については腎機能の悪化が 18.7% に対し 33.7% と L-AMPH-B 群で有意に少なく、また、投与時の発熱 (16.9% 対 43.6%)、悪寒 (18.4% 対 54.4%) についても L-AMPH-B 群で有意に少なかった。この結果は、d-AMPH-B の有効性を維持したまま、その問題となる副作用を軽減するという L-AMPH-B の開発コンセプトが、臨床上也示されたものと考えられる。

本邦では、開発コードを SM-26000 として、1998 年より深在性真菌症を対象とした臨床試験が開始され、第 I/II 相臨床試験、及び第 II 相臨床試験を終了して、2004 年 5 月に申請され、現在審査中である。

#### おわりに

d-AMPH-B は、重篤な副作用という問題点を有しながら

ら、その優れた有効性の故に、長い間、深在性真菌症治療の“gold standard”として用いられており、「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」<sup>8)</sup>においても種々の真菌症において治療の第一選択薬として位置付けられている。

L-AMPH-Bはd-AMPH-Bの有効性を維持しつつ、問題となる副作用を軽減した製剤として、欧米ではエビデンスが蓄積されている。本邦におけるL-AMPH-Bの臨床的位置付けについては、今後国内におけるエビデンスの蓄積が必要と考えられるが、欧米でのエビデンス等を考えると、国内においてもd-AMPH-Bが使用される重症の深在性真菌症の治療において、新たな“gold standard”に成り得る薬剤と考えられる。

#### 参考文献

- 1) Adler-Moore JP, Proffitt RT: Development, characterization, efficacy and mode of action of AmBisome, a unilamellar liposomal formulation of amphotericin B. *J Liposome Res* **3**: 429-450, 1993.
- 2) Anaissie E, Paetznick V, Proffitt R, Adler-Moore J, Bodey GP: Comparison of the *in vitro* antifungal activity of free and liposome-encapsulated amphotericin B. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **10**: 665-668, 1991.
- 3) Gondal JA, Swartz RP, Rahman A: Therapeutic evaluation of free and liposome-encapsulated amphotericin B in the treatment of systemic candidiasis in mice. *Antimicrob Agents Chemother* **33**: 1544-1548, 1989.
- 4) Adler-Moore JP, Chiang SM, Satorius A, Guerra D, McAndrews B, McManus EJ, Proffitt RT: Treatment of murine candidiasis and cryptococcosis with a unilamellar liposomal amphotericin B formulation (AmBisome). *J Antimicrob Chemother* **28**(Suppl. B): 63-71, 1991.
- 5) Takemoto K, Yamamoto Y, Ueda Y, Sumita Y, Yoshida K, Niki Y: Comparative studies in the efficacy of AmBisome and Fungizone in a mouse model of disseminated aspergillosis. *J Antimicrob Chemother* **53**: 311-317, 2004.
- 6) Adler-Moore JP: *In vivo* and *in vitro* evidence for reduced toxicity and mode of action of AmBisome™. *Bone Marrow Transplant* **12**(Suppl. 4): S146, 1993.
- 7) Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, Pappas P, Seibel N, Greenberg RN, Dummer S, Schuster M, Holcenberg JS: Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* **340**: 764-771, 1999.
- 8) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン，第1版。医歯薬出版株式会社，2003。

## Liposomal Amphotericin B

Masatomo Fukasawa

Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd., Product Development Division  
(presently, Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd., Drug Development Division)  
1-12-2, Kyobashi, Chuo-ku, Tokyo 104-8356, Japan

Liposomal amphotericin B (AmBisome™) is a DDS (drug delivery system) formulation of amphotericin B (AMPH-B), and has been developed in an attempt to reduce the toxicity of AMPH-B while retaining its therapeutic efficacy. AMPH-B has been the “gold standard” of antifungal therapy over the past four decades. It has a broad spectrum of fungicidal activity against a number of clinically important pathogens including *Aspergillus* and *Candida*. The mechanism of action of AMPH-B involves binding to ergosterol, the principal sterol in fungal cell membranes. Binding to ergosterol causes an increase in fungal membrane permeability, electrolyte leakage, and cell death. AMPH-B has affinity for cholesterol in mammalian membranes, which leads to severe side-effects including kidney damage.

AmBisome is a unilamellar vesicle composed of AMPH-B and phospholipid. Upon administration, AmBisome remains intact in the blood and distributes to the tissues where fungal infection may occur, and is disrupted after attachment to the outside of fungal cells, resulting in fungal cell death.

AmBisome and AMPH-B show similar *in vitro* and *in vivo* antifungal activity and clinical efficacy. However, AmBisome has less infusion-related toxicity and nephrotoxicity than AMPH-B.