

【総説】

Voriconazole の開発の経緯

相川直樹

慶應義塾大学医学部救急医学*

(平成17年7月8日受付・平成17年9月28日受理)

Voriconazole (VRCZ) は、fluconazole (FLCZ) を改良することによりその抗菌特性を高めた新規のトリアゾール系抗真菌薬である。VRCZ の開発時の目標は、1) non-albicans など FLCZ に抵抗性のカンジダ属のほか、アスペルギルス属やクリプトコックス属に対しても高い抗真菌活性を有すること、2) 中枢神経系への高い移行性など FLCZ の有する優れた薬物動態学上の性質をそのまま引き継ぐこと、3) 入院治療から外来や在宅治療へのスムーズな移行(スイッチ療法)が可能となるよう点滴静注薬と経口薬の両剤形を有すること、4) 主要真菌症、特にアスペルギルス症に対する優れた臨床効果を有すること、および、5) 安全性と忍容性に優れていることなどであった。これらの開発目標は多くの非臨床および臨床試験成績から達成されていることが確認された。本薬は、欧米ではすでに40カ国以上で広く臨床使用されており、わが国においても2005年4月に承認された。

Key words: deep-seated mycosis, voriconazole, non-albicans *Candida*, *Aspergillus*

近年、悪性腫瘍の治療領域で化学療法が著しく進歩し、生存期間の延長が可能となってきた。臓器移植の技術が進歩し、免疫抑制薬を投与される患者が増加している。さらには、救急・外科領域においても、医療技術の向上により救命される患者の増加がみられる。これに伴いコンプロマイズドホストが増加し、深在性真菌症の増加が世界的に大きな問題となっており、特にアスペルギルス症の増加が著しい^{1,2)}。深在性真菌症とは、皮膚・粘膜などにみられる表在性真菌症に対して用いられる言葉であるが、その診断・治療はともに困難であり、日和見感染症として発症した場合は難治性で死亡率も高い。また、内科、外科、小児科、産婦人科など、幅広い領域にみられるが、臨床で遭遇する深在性真菌症はそれぞれの領域によって特徴があり、対処法も異なることが指摘されている。

新規トリアゾール系抗真菌薬 voriconazole (VRCZ) は、カンジダ属やアスペルギルス属をはじめ、幅広い真菌に対し抗菌スペクトルを有し、特に問題となっている侵襲性肺アスペルギルス症など、現在確立された治療法の乏しい深在性真菌症に対する臨床効果が期待されている。

ここでは、深在性真菌症の現状と問題点、さらに、新規トリアゾール系抗真菌薬 VRCZ のプロファイルについて述べる。

I. 深在性真菌症の動向とアスペルギルス症の問題

わが国における深在性真菌症の詳細な臨床疫学データは現在のところみられないが、日本病理剖検報によると、深在性真菌症は確実に増加している。また、病理剖検例において各種真菌症の頻度の推移をみると、カンジダ症およびアスペルギルス症は、着実に増加しているこ

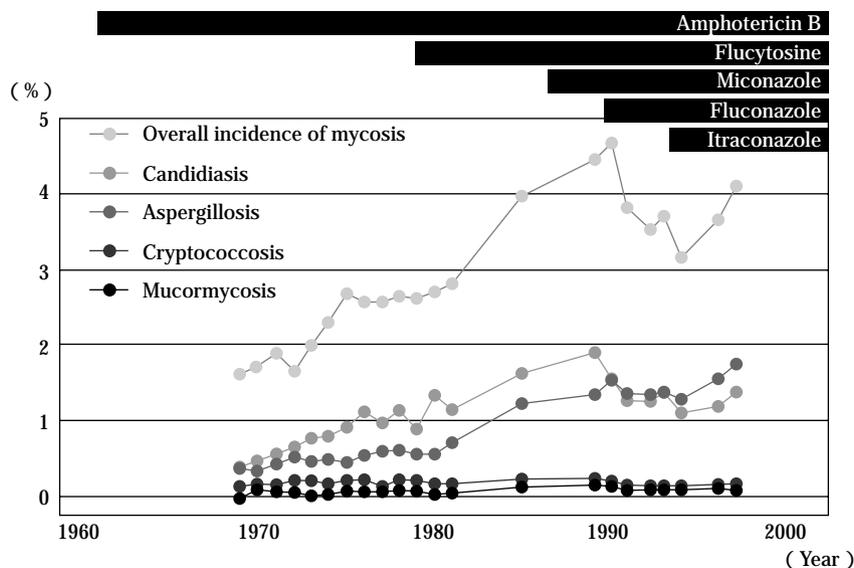
とが示されている(Fig. 1)^{3,4)}。特に、侵襲性アスペルギルス症は予後がきわめて悪く、早急な対策が求められている。わが国では、かつて結核を罹患した患者が高齢化してアスペルギルス症が発生しやすい状態となっていることも、アスペルギルス症の増加に関係する、わが国の特殊な事情かもしれない。年1回開催されている真菌症フォーラム学術集会の演題をみても、当初はカンジダ症に関する発表が多かったが、第4回学術集会ではアスペルギルス症、さらに2004年に開催された第5回学術集会においてはクリプトコックス症に関する演題の発表の増加が目立つ(Fig. 2)。

諸外国においてもアスペルギルス症の死亡率がきわめて高いことが問題となっているが、これは、患者の背景疾患が重篤である場合が多いことや、amphotericin B (AMPH-B) 以外に適切な治療薬がないことが、その理由の一つと考えられる。実際、侵襲性肺アスペルギルス症では58%、脳アスペルギルス症の場合は95%を超える死亡率であると報告されている(Fig. 3)⁵⁾。

II. 深在性真菌症治療薬の開発状況

わが国における深在性真菌症治療薬の開発状況をみると、1962年に承認された AMPH-B は、現在でもアスペルギルス症に対する標準薬となっており、現在はリボ化 AMPH-B の開発も行われている。その後もさまざまな抗真菌薬が開発されている(Fig. 4)。現在、最も新しい薬剤が、fluconazole (FLCZ) のプロドラッグである fosfluconazole であり、これはわが国のみで上市されている。

The bars of the top of the figure indicate the periods in which the indicated antifungal drugs were available in Japan.



(Yamazaki T, et al.: J Clin Microbiol 37: 1732, 1999)

Fig. 1. Incidence of mycosis found in pathological autopsies performed in Japan.

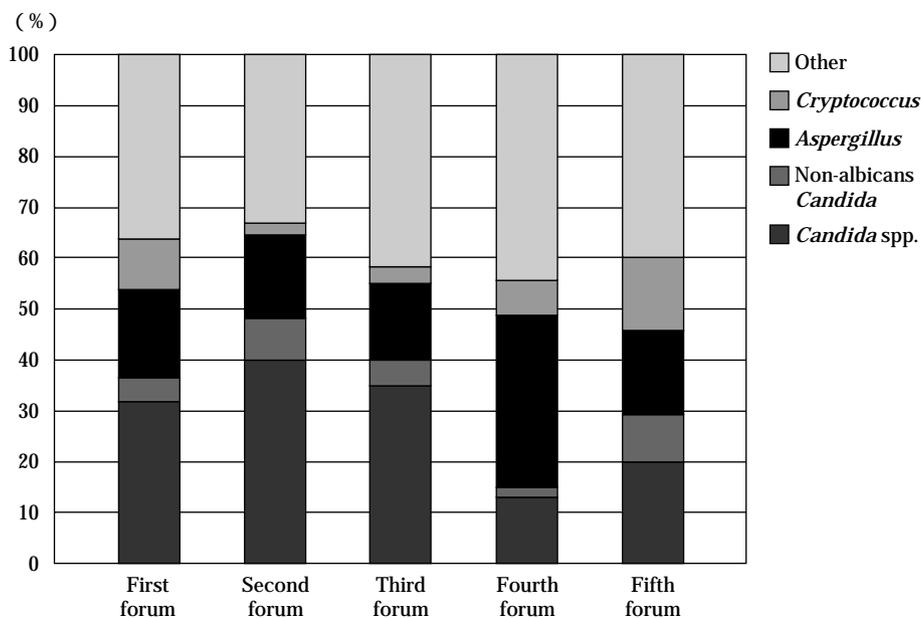


Fig. 2. Relative proportion of subjects in papers presented at past Mycosis Forum meetings.

III. VRCZ が目指した薬剤プロファイル

VRCZ はファイザー社英国サンドウィッチ研究所で創薬され、FLCZ の 3 位のトリアゾール部分をフルオロピリミジン基で置換し、 α メチル化することにより、その抗菌特性を高めた薬剤である (Fig. 5)。

VRCZ の開発時に目指した薬剤のプロファイルの一つが、広域のスペクトラムを有することであった。近年、カンジダ属において、*Candida albicans* に代わり、non-

albicans である *C. glabrata* や *C. krusei* が増加してきており、米国 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) は、1998 ~ 2002 年の調査において、カンジダ血症の 55% が non-albicans によるものであったと報告している¹⁾。これら FLCZ 抵抗性のカンジダ属に対し、抗真菌作用を有することが目標の一つとして掲げられた。

近年、特に問題となっているアスペルギルス属やクリプトコックス属に対して高い抗真菌活性を有すること

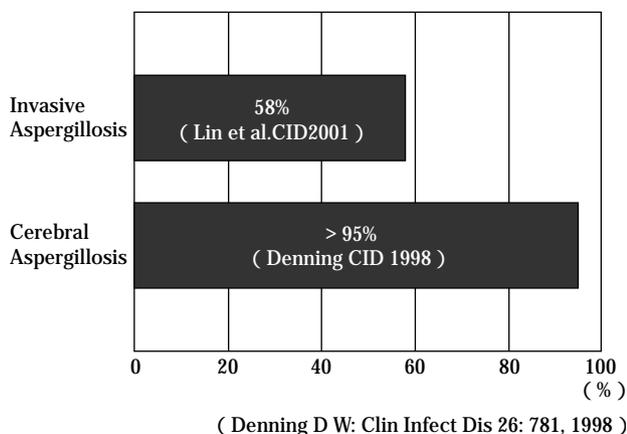


Fig. 3. Mortality rate of patients with aspergillosis.

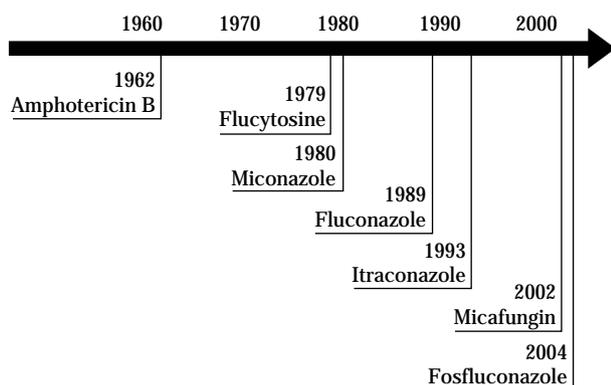
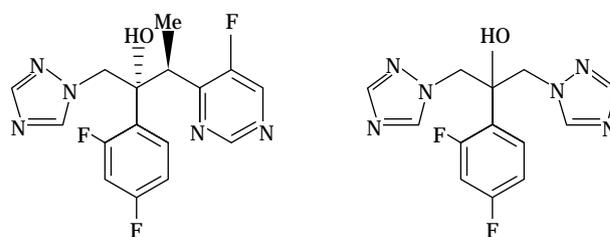


Fig. 4. Introduction of antifungal drugs in Japan.

も、重要な目標の一つであった。アスペルギルス属に対する抗真菌特性としては殺真菌活性を目指しており、AMPH-B などポリエン系抗真菌薬との対比が興味のもたれるところである。薬物動態に関しては、FLCZ が有する優れた性質、すなわち中枢神経への移行性も含めた良好な組織移行性や蛋白結合率に関しては、そのまま引き継ぐことを目標とされた。

また、安定した高い吸収率を示す経口薬と、点滴静注薬の両剤型を有することも目指された。包括医療が浸透しつつある今日では、初期の入院治療を点滴静注で行い、退院後の長期的治療においては外来で投与可能な経口薬にスムーズに移行できることは、臨床きわめて有用性が高いと考えられる。

さらに本薬が最も重視したのが、主要真菌症、特にアスペルギルス症に対する優れた臨床効果であった。これに加え安全性に関しても、臨床上大きな問題とならない程度の安全性を目指し、副作用や薬物相互作用などに関し十分検討されたことは論を待たない。現在、アスペルギルス症に対する標準薬である AMPH-B は、臨床上種々の副作用が問題となることが多く、VRCZ の開発段階では AMPH-B との対比も行われており、本薬の安全性は AMPH-B より優れていることが認められている。



Voriconazole

Fluconazole

Fig. 5. Chemical structure of voriconazole and fluconazole.

IV. VRCZ の開発状況

VRCZ は以上のような目標の下に開発され、海外では、1991 年から薬物相互作用の試験も含む 48 の第 I 相試験が約 4 年間にわたって行われ、1993 年からは 3 つの第 II 相試験、さらには 1995 年からは 7 つの第 III 相試験が行われた。その後米国では 2000 年 11 月に、また欧州では 2000 年 10 月に承認申請され、ともに 2000 年後半に承認された。現在、多くの国で VFEND[®] という商品名で広く臨床使用されている。

国内での開発は、1996 年に日本人における 5 つの第 I 相試験を開始、2000 年からは第 III 相試験が行われ、この第 III 相試験に加え、海外で行われた多くの臨床試験のデータを参考データとして、2003 年 6 月に厚生労働省に承認申請され、2005 年 4 月 11 日に承認された。

今後はわが国においても、上述した目標がクリアされているかどうか、検証していく必要がある。

V. 結 語

深在性真菌症の臨床試験では、対象は重症患者であり死亡する患者も少なくない。同時に抗菌薬が使われている場合も多く、さまざまな要因が絡み合い、実際に現れた臨床効果が薬剤によるものか否かの判定は困難であることが多い。しかしわが国にて行われた VRCZ の第 III 相試験では、質の高いデータが集められ、わが国における VRCZ の上市が期待されるところである。

文 献

- 1) Carl T A, Hajjeh R A: Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. *Curr Opin Infect Dis* 15: 569 ~ 574, 2002
- 2) Marr K A, Carter R A, Crippa F, et al: Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 34: 909 ~ 917, 2002
- 3) Yamazaki T, Kume H, Murase S, et al: Epidemiology of visceral mycoses: analysis of data in annual of the pathological autopsy cases in Japan. *J Clin Microbiol* 37: 1732 ~ 1738, 1999
- 4) 久米 光, 阿部美知子: 肺真菌症の疫学. *臨床と微生物* 27: 133 ~ 139, 2000
- 5) Denning D W: Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 26: 781 ~ 803; quiz 804 ~ 805, 1998

Development of Voriconazole

Naoki Aikawa

Department of Emergency and Critical Care Medicine, School of Medicine, Keio University,
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

Voriconazole(VRCZ) is an azole antifungal agent that was developed to provide high antifungal activity against fluconazole(FLCZ)-resistant *Candida*, like non-albicans *Candida*, as well as *Aspergillus* and *Cryptococcus*. Its pharmacokinetic properties are superior to those of FLCZ, including a high penetration into the central nervous system. It is also available as either an intravenous injection or an oral formulation, enabling the smooth transfer of patients from hospital to outpatient or home treatment and maximizing clinical efficacy and safety. VRCZ has been available for a wide variety of clinical purposes in Europe and the United States and was approved in Japan in April 2005.