

## Voriconazole の概要

河野 茂

長崎大学大学院感染分子病態学講座（第二内科）\*

（平成 17 年 7 月 8 日受付・平成 17 年 8 月 22 日受理）

Voriconazole(VRCZ)は、日本では 2005 年 4 月に承認された新しいトリアゾール系抗真菌薬である。バイオアベイラビリティの高さと広範な抗真菌スペクトルが特徴であり、従来の抗真菌薬が効きにくい *Candida glabrata*, *Candida krusei*, ならびにアスペルギルス属, フサリウム属, スケドスポリウム属にも抗真菌作用を発揮する。注射薬と経口薬の両剤形があるため、静注療法から経口療法への切り替えも可能である。深在性真菌症の感染部位となる肺, 肝, 腎, 脳, 眼などへの組織移行性に優れている。VRCZ の血清中濃度は個人差が大きい, 血清中濃度と有効性・安全性との相関は見出されていない。造血幹細胞移植(HSCT)例での深在性真菌症の治療には、日本では現在フルコナゾールまたはアムホテリシン B が用いられているが、VRCZ は、特にアスペルギルス症の治療での有効性が期待されている。深在性真菌症に VRCZ を使用した日本の第 III 相臨床試験では、VRCZ は忍容性が良好であり、アスペルギルス症、カンジダ症、クリプトコックス症において優れた有効性が確認され、侵襲性肺アスペルギルス症にも有効であった。HSCT 後の免疫抑制患者に発症した侵襲性アスペルギルス症に VRCZ とアムホテリシン B を使用した海外の試験では、VRCZ のほうが有意に高い有効率を示した。VRCZ は、わが国の深在性真菌症治療を一新する可能性をもち、今後の深在性真菌症の治療において優れた臨床効果を示すことが期待されている。

**Key word:** voriconazole(VRCZ)

近年、深在性真菌症の発症頻度は全世界的に増加している<sup>1)</sup>。この背景には、ステロイド薬や抗悪性腫瘍薬での治療による免疫抑制患者の増加や、侵襲的な医療機器の使用の普及などの医療技術の革新がある。また、深在性真菌症の原因真菌の種類にも、変化が認められている。日本病理剖検報における内臓真菌症の発症頻度では<sup>2)</sup>、1970~1980 年代はカンジダ症が最も高頻度であったが、1989 年にトリアゾール系抗真菌薬 fluconazole(FLCZ)が発売されたこともあり、1990 年以降にはアスペルギルス症が第一位を占めるようになっている。アスペルギルス症のなかでも、侵襲性アスペルギルス症は難治症例が多く、早期診断法および有効性の高い治療法の研究が必要とされる。現在、わが国で使用可能な抗真菌薬は、ポリエンマクロライド系薬では amphotericin B (AMPH-B)、ピリミジン誘導体では flucytosine(5-FC)、イミダゾール系薬では miconazole (MCZ)、トリアゾール系薬では FLCZ、fosfluconazole, itraconazole(ITCZ)、キャンディン系薬では micafungin(MCFG)の 7 薬剤である。これらのなかでアスペルギルス属に対して抗真菌活性を示すのは、AMPH-B、ITCZ および MCFG の 3 薬剤であるが、副作用プロフィール、抗真菌活性などが改善され、さらに臨床におけるエビデンスをも有する新規抗真菌薬の登場が求められていた。

Voriconazole(VRCZ)は、英国ファイザー中央研究所で創

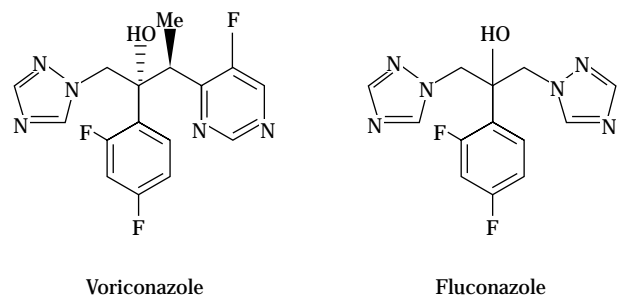


Fig. 1. Chemical structure of voriconazole.

薬された新規トリアゾール系抗真菌薬であり、欧州では 2002 年 3 月に、米国では 2002 年 5 月に承認されている。本薬剤は FLCZ の誘導体であり (Fig. 1), FLCZ の有用な特徴を有しながら、FLCZ よりも強力に広範囲スペクトルの抗真菌作用を示すのが特徴である。すなわち、FLCZ 低感受性の *Candida glabrata* および *Candida krusei* に対しても優れた抗真菌活性を示すと同時に、アスペルギルス属、フサリウム属、スケドスポリウム属に対しては殺真菌作用を示す。さらに FLCZ と同様に、組織移行性が高く、注射薬と経口薬の両剤形があるためスイッチ療法も可能である。わが国では、1996 年から第 I 相試験、2000 年より第 III 相試験が実施され、2005 年 4 月には

承認が得られている。

本総説では、第51回日本化学療法学会東日本支部総会(2004年10月、新潟)にて開催されたVRCZ新薬シンポジウムに基づき、血液内科領域における深在性真菌症の実態とVRCZ発売後の位置づけを概説し、本薬剤の開発の経緯、抗真菌活性、薬物動態およびわが国・欧米での臨床試験などの試験結果についてまとめた。

### I. 深在性真菌症の実態

わが国での血液内科領域における深在性真菌症の実態は、臨床試験およびアンケート調査によって明らかにされている<sup>3)</sup>。急性骨髄性白血病患者に対する臨床試験および造血幹細胞移植についてのアンケート調査によると、アスペルギルス属、カンジダ属を中心とした真菌感染症がみられ、その死亡率の高さが問題となっていた<sup>3)</sup>。白血病患者に対する抗真菌薬療法についてのアンケート調査の結果、予防的投与ではFLCZ(41%)およびAMPH-B(42%)が多く選択され、経験的治療ではFLCZが66%に用いられていた<sup>3)</sup>。また、アスペルギルス症の標的治療ではAMPH-Bが主に用いられていたが、十分量を投与されているとはいえない状況であった(0.5 mg/kg: 34%, 0.7 mg/kg: 21%, 1 mg/kg: 40%)。抗真菌療法におけるVRCZの位置づけは、特に経験的治療や、カンジダ属、アスペルギルス属に対する標的治療薬として期待されている。

### II. 作用機序および真菌学的効果

VRCZの作用機序は、既存のトリアゾール系薬と同様で、真菌細胞の主要な細胞膜成分であるエルゴステロール生合成に必須のCYP450依存lanosterol-14 $\alpha$ -demethylaseを阻害することにより抗真菌活性を示す。本薬剤のエルゴステロール生合成阻害作用は*Candida albicans*や*Aspergillus fumigatus*などの病原真菌に選択的で、そのIC<sub>50</sub>比はITCZの約3倍であった。VRCZのMIC<sub>90</sub>はカンジダ属に対して0.063~0.5  $\mu$ g/mL、*A. fumigatus*に対して0.5  $\mu$ g/mLと優れた抗真菌活性を示した。さらに、VRCZはアスペルギルス属に対してMICの2倍の濃度で殺真菌効果を示した。モルモットのアスペルギルス属全身感染モデルおよび肺感染モデルに対しては、臓器治癒率および生菌数減少効果ともにITCZより優れていた。

### III. 薬物動態

VRCZには注射薬と経口薬の両剤形があり、bioavailabilityは約96%と高いなど、薬物動態学的特徴をいくつかが有している。経口薬の吸収は、ITCZと異なり、胃内pHの変化に影響されない。経口投与、静脈内投与とともに初日のみ負荷投与(ローディングドーズでの投与)を行うことで、4日目に定常状態となる。半減期は約6時間である。また、組織移行性にも優れ、その濃度は主要真菌のMICを上回っており、深在性真菌症が好発する肺、肝、腎、脳、眼などの組織に対して、血漿中濃度を上回る優

れた組織移行性が確認された。

VRCZは、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4によって代謝されるが、CYP2C19には遺伝子多型が存在し、薬物代謝の個人差の一因と考えられている。日本人では低い代謝酵素活性を有する人(PM: Poor Metabolizer)が19%を占め、第I相試験において遺伝子系別に血漿中VRCZ濃度を検討した結果、PMでは血漿中VRCZ濃度が高いことがわかった。ただし、同じ遺伝子系のなかでも、個人差が大きいことから、遺伝子系による用量調節はあまり意味がないと考えられる。小児患者においては、成人と比べて血漿中VRCZ濃度が低いが、これは、小児では酵素活性が高くクリアランスが速いためと考えられる。

### IV. 臨床効果

本薬剤の国内第III相臨床試験では、深在性真菌症患者100例にVRCZを投与し、臨床的有用性(有効性および安全性)を検討した。VRCZの投与は、静注療法では負荷投与として投与1日目に6 mg/kgを2回、2日目から5~7日目までは重篤な真菌症の場合は4 mg/kgを1日2回投与、それ以外は3 mg/kgを1日2回投与した。経口療法では負荷投与として1日目に300 mgを2回、2日目から5~7日目までは150~200 mgを1日2回投与した。また、静注療法を3日間行った後、静注療法から経口療法への切り替え(スイッチ療法)を可能とした。その結果、アスペルギルス症、カンジダ症、クリプトコックス症において優れた有効性が確認され、予後が悪いとされる侵襲性肺アスペルギルス症に対しても満足すべき結果が得られた。また十分な忍容性が認められた。特徴的な副作用として視覚障害がみられた。VRCZの血漿中濃度は個人差が大きい、血漿中VRCZ濃度と有効性・安全性との相関はみられなかった。

また、海外においては、造血幹細胞移植例および急性白血病などの免疫不全状態にある患者に発症した侵襲性アスペルギルス症を対象として実施されたVRCZとAMPH-Bの無作為化比較試験が報告されている<sup>4)</sup>。12週後の有効率はVRCZ群52.8%、AMPH-B群31.6%であり、VRCZ群のほうが有意に優れており、12週後の生存率でもVRCZ群71.2%、AMPH群58.2%と、VRCZ群のほうが有意に高値であった。

VRCZは、わが国の深在性真菌症治療を一新する可能性のある新規抗真菌薬であり、今後の深在性真菌症の治療において優れた臨床効果を示すことが期待されている。

### 文 献

- 1) 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, 2002
- 2) 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
- 3) 正岡 徹: 白血病患者に合併する真菌感染症のEm-

piric Therapy 日本におけるコンセンサスを求めて。Jap J Antibio 50: 669 ~ 682, 1997  
4) Herbrecht R, Denning D W, Patterson T F, et al: Vori-

conazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 347: 408, 2002

## Overview of Voriconazole

Shigeru Kohno

Division of Molecular & Clinical Microbiology, Department of Molecular Microbiology & Immunology,  
Nagasaki University Graduate School of Medicine, 1 7 1 Sakamoto, Nagasaki, Japan

Voriconazole (VRCZ) is a new triazole antifungal agent that was approved in Japan in April 2005. VRCZ is characterized by a high bioavailability and a broad spectrum of antifungal activity that includes a number of species that are refractory to other currently available antifungals, such as *Candida glabrata* and *Candida krusei* as well as *Aspergillus*, *Fusarium*, and *Scedosporium* species. VRCZ is available in both intravenous and oral formulations, facilitating a smooth switch from drip infusion to oral therapy. It shows excellent penetration into tissues that are sites of deep-seated mycoses, such as the lung, liver, kidney, brain and eyes. Although serum VRCZ concentrations may vary greatly, no correlation has been found between serum concentrations and efficacy or safety. For the treatment of deep-seated mycoses in patients with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), which is currently treated in Japan using fluconazole or amphotericin B, VRCZ is anticipated to be particularly effective for empiric and targeted therapy. A phase III clinical trial in Japan of VRCZ for the treatment of deep-seated mycoses showed that VRCZ was well tolerated and was extremely effective against aspergilloses, candidiasis, and cryptococcosis as well as against invasive pulmonary aspergillosis. An international trial of VRCZ and amphotericin B for the treatment of invasive aspergilloses that developed in immunocompromised patients after HSCT showed that VRCZ was significantly more effective. VRCZ promises to improve the treatment of deep-seated mycoses in Japan and is expected to exhibit excellent clinical effects in the future treatment of this condition.