

【総説】

Voriconazole の抗真菌活性

山口 英 世

帝京大学医真菌研究センター*

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

Voriconazole (VRCZ) は、広い抗真菌スペクトルをもつ新世代のアゾール系抗真菌薬であり、他のアゾール系薬と同様に、真菌のエルゴステロール合成を選択的に阻害することによって抗真菌活性を発揮する。本報では、ファイザー社ならびにわれわれの研究グループが fluconazole (FLCZ) および itraconazole (ITCZ) を対照薬に用いて行った VRCZ の *in vitro* ならびに *in vivo* 抗真菌活性評価試験のデータを中心に関連する報告をまとめ、レビューする。 *Candida* spp. (FLCZ 低感受性菌種 *C. glabrata* および *C. krusei* を含む)、 *Cryptococcus neoformans* その他の酵母に対する VRCZ の *in vitro* 活性は、FLCZ を上回り、ITCZ と同程度であった。また *Aspergillus* spp. その他の糸状菌に対しては殺菌的な強い *in vitro* 活性を示した。VRCZ の *in vivo* 活性評価は、モルモットを用いて作成した *Aspergillus fumigatus* による全身性および侵襲性肺アスペルギルス症、ならびに FLCZ 耐性 *Candida albicans* および *C. krusei* による全身性カンジダ症の各動物モデルでの治療効果に基づいて行った。対照薬としては前二者のアスペルギルス症モデルでの試験には ITCZ を、後二者のカンジダ症モデルでの試験には ITCZ と FLCZ をおのおの使用した。その結果、いずれの動物モデルにおいても VRCZ は、感染動物の生存率、真菌学的治癒率および（または）感染組織内残存生菌数の点で、同じ用量またはより高用量の対照薬を凌ぐ有効性を示した。したがって VRCZ は侵襲性または播種性病型を含む種々の深在性真菌症の有用な治療薬となることが期待される。

Key words: voriconazole, new-generation azole antifungal agent, *in vitro* antifungal activity, selective action mechanism, *in vivo* antifungal activity

わが国では、1989 年および 1993 年に 2 つの旧世代アゾール系抗真菌薬、fluconazole (FLCZ) および itraconazole (ITCZ)、がそれぞれ臨床導入され、深在性真菌症の治療に大きな変化をもたらした。それ以来、従来からの amphotericin B (AMPH-B) に加えて、両アゾール系薬特に FLCZ が抗真菌療法の主流となったからである。しかし FLCZ については抗真菌スペクトルが狭いこと、また ITCZ については薬物動態が不良なことが特に大きな欠点とされ、各薬剤の臨床的有用性を制約している。一方、深在性真菌症の発生頻度は、高リスク患者の増大とともに依然として上昇傾向にあり、より有用性の高い抗真菌薬の出現が待望されてきた。

FLCZ の改良型ともいべき voriconazole (VRCZ) は、英国ファイザー社において創薬、開発された新規アゾール系抗真菌薬であり、FLCZ の優れた薬動学的特性と安全性を保持しながら抗真菌活性の増強と抗真菌スペクトルの拡大をはかるという目標がほぼ達成された点で注目と期待が集まっている。また FLCZ と同様に、経口投与および静脈内投与のいずれも可能なこと、経口薬の生物学的利用率が高いこと¹⁾なども VRCZ の優れた利点である。

ここでは、VRCZ の *in vitro* 活性ならびに *in vivo* 活性について、ファイザー社ならびにわれわれの研究グループが得たデータを中心に本薬の特徴を述べる。

I. 真菌に対する選択性

VRCZ は、他のアゾール系抗真菌薬と同様にあり、真菌におけるステロール合成経路上の重要な酵素として働くラノステロール 14 α 脱メチル酵素 (P450_{14DM}) を作用標的とし、真菌細胞膜の構成ステロールであるエルゴステロールの合成を阻害する²⁾ (Fig. 1)。この作用メカニズムによって VRCZ は静菌的または殺菌的な抗真菌活性を発揮すると考えられる。

VRCZ のステロール合成阻害作用が真菌に対して選択的に働くことは、*Candida albicans* および *Aspergillus fumigatus* から調製したステロール合成系と、ラット肝臓由来のそれとの VRCZ 感受性を比較検討した試験によって確認された³⁾。Table 1 にみられるように、IC₅₀ 値に基づいて比べると、VRCZ は *C. albicans* および *A. fumigatus* のステロール合成系に対して、ラット肝臓の系よりもそれぞれ 132 倍および 229 倍も強い阻害活性を示

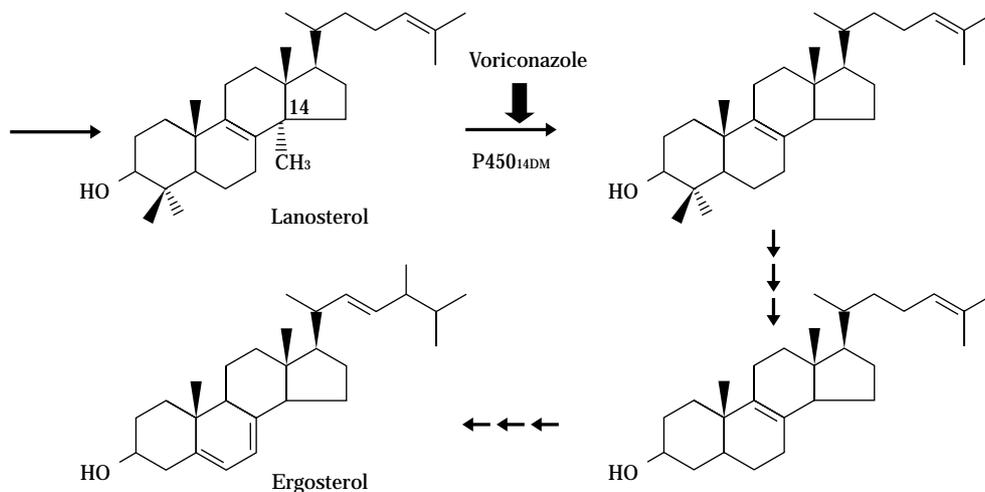


Fig. 1. Target site of voriconazole action on the ergosterol biosynthesis pathway in fungi.

Table 1. Activity of voriconazole, fluconazole, ketoconazole, and itraconazole on sterol biosynthesis in fungal and mammalian enzymatic systems

Antifungal agent	Median inhibitory concentration(IC ₅₀)for ergosterol/cholesterol biosynthetic systems from: (μmol/L) ^{a)}		
	Rat liver	<i>Candida albicans</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
Voriconazole	5.27	0.04 [132] ^{b)}	0.023 [229]
Ketoconazole	1.02	0.055 [19]	0.041 [25]
Fluconazole	> 100	0.05 [> 2000]	1.4 [> 71]
Itraconazole	2.27	0.056 [41]	0.033 [69]

^{a)} Measured based on the radioactivity of [¹⁴C] mevalonic acid incorporated into cholesterol (rat liver) or ergosterol (fungi) with or without testing antifungal agents.

^{b)} Numbers in, brackets are IC₅₀ for *C. albicans* or *A. fumigatus* to that for the rat liver.

Note: Data is from Hitchcock et al³⁾.

し、真菌ステロール合成系に対する本薬作用の高い選択性が示唆される。また、VRCZの選択性がFLCZのそれよりは低いものの、ketoconazole(KCZ)やITCZを上回ることも示されている。

II. In vitro 抗真菌活性

各種病原真菌に対するVRCZのin vitro抗真菌活性に関しては、本薬の臨床開発が米国で開始された1997年以降にわたって多数の報告がある⁴⁻¹⁴⁾(それ以外の1997年から2002年までの報告についてはEspinel-Ingroffら¹⁵⁾およびJohnsonら¹⁶⁾の総説を参照)。われわれはVRCZの臨床試験などにおいて収集された病原真菌の臨床分離株を対象に、感受性測定法として日本医真菌学会提案法^{17,18)}を、また対照薬としてFLCZ, ITCZおよびAMPH-Bをおのおの用いてVRCZのin vitro抗真菌活性を測定した。病原性酵母および*Aspergillus* spp. についての成績を、それぞれTables 2, 3に示す。

Candida spp. に対するVRCZのMIC₉₀(*C. krusei*に

対してのみMIC範囲)は、*C. albicans* 0.063 μg/mL, *C. glabrata* 0.5 μg/mL, *C. parapsilosis* 0.125 μg/mL, *C. tropicalis* 0.063 μg/mL, *C. krusei* 0.25 ~ 1 μg/mLであった。このVRCZの抗*Candida*活性は、全般的にはITCZと比べて同程度かまたはやや強く、FLCZ低感受性菌種として知られる*C. glabrata*および*C. krusei*に対しても強い活性を示した。同様にFLCZ感受性が低いとされる担子菌系の主要な病原性酵母である*Cryptococcus neoformans*および*Trichosporon asahii*はいずれもVRCZに対して感受性が高く、前者でのMIC₉₀は0.25 μg/mL, 後者のMIC範囲は0.063 ~ 1 μg/mLであった。

VRCZの抗*Aspergillus*活性もまた強力であり、*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*および*A. niger*の各分離株に対するMICは0.125 ~ 1 μg/mLの範囲にあり、ITCZとほぼ同じレベルであった。またVRCZが*Scedosporium apiospermum*(MIC, 0.125 ~ 0.25 μg/mL)などの糸状菌に対しても活性を有していることが確認され

Table 2. *In vitro* antifungal activity of voriconazole against pathogenic yeasts

Organism (Number of isolates)	Antifungal ^{a)} agent	MIC (µg/mL) ^{b)}		
		Range	50%	90%
<i>Candida albicans</i> (54)	VRCZ	0.0039- > 8	0.016	0.063
	ITCZ	0.016- > 8	0.031	0.125
	FLCZ	0.125- > 64	0.25	0.5
	AMPH-B	0.25-0.5	0.25	0.5
<i>Candida glabrata</i> (25)	VRCZ	0.031-2	0.25	0.5
	ITCZ	0.125-8	0.5	1
	FLCZ	1-64	4	32
	AMPH-B	0.125-1	0.5	0.5
<i>Candida guilliermondii</i> (2)	VRCZ	0.125	n.d. ^{c)}	n.d.
	ITCZ	0.25 -0.5	n.d.	n.d.
	FLCZ	2	n.d.	n.d.
	AMPH-B	0.25-1	n.d.	n.d.
<i>Candida krusei</i> (5)	VRCZ	0.25-1	n.d.	n.d.
	ITCZ	0.5	n.d.	n.d.
	FLCZ	16-64	n.d.	n.d.
	AMPH-B	0.5-1	n.d.	n.d.
<i>Candida parapsilosis</i> (12)	VRCZ	0.016-0.25	0.061	0.125
	ITCZ	0.125-0.5	0.25	0.25
	FLCZ	0.5-8	2	4
	AMPH-B	0.5-1	1	1
<i>Candida tropicalis</i> (12)	VRCZ	0.016-0.25	0.031	0.063
	ITCZ	0.031-0.25	0.125	0.25
	FLCZ	0.25-4	0.5	1
	AMPH-B	0.25-0.5	0.25	0.5
<i>Cryptococcus neoformans</i> (16)	VRCZ	0.031-0.25	0.125	0.25
	ITCZ	0.125-0.5	0.25	0.5
	FLCZ	1-16	8	16
	AMPH-B	0.25-0.5	0.5	0.5
<i>Trichosporon asahii</i> (5)	VRCZ	0.063-1	n.d.	n.d.
	ITCZ	0.5-1	n.d.	n.d.
	FLCZ	2- > 64	n.d.	n.d.
	AMPH-B	0.5- > 16	n.d.	n.d.

a) VRCZ, voriconazole; ITCZ, itraconazole; FLCZ, fluconazole; AMPH-B, amphotericin B.

b) Determined by broth microdilution with RPMI1640 medium proposed by the Japanese Society for Medical Mycology¹⁷⁾.

c) Not determined.

た。

今回得られた *Candida* spp. その他の病原性酵母ならびに *Aspergillus* spp. の臨床分離株に対する VRCZ の *in vitro* 活性 (MIC 範囲, MIC₅₀, MIC₉₀) は, 従来の報告にみられる成績にほぼ対応するものであった。

Table 4 は, VRCZ が *Aspergillus* spp. に対して殺菌的に作用することを示した Hitchcock ら³⁾ の実験成績をまとめたものである。VRCZ が殺菌的に働くことは, *Aspergillus* spp. に対する本薬剤の最小殺菌濃度 (MFC) が MIC の 1~2 倍ときわめて接近していることから明らかである。同様の殺菌的作用は *S. apiospermum*, *Fusarium* spp. などの糸状菌についても認められた。

このような VRCZ の *Aspergillus* spp. その他の糸状菌

に対する殺菌的作用は, ほかの研究グループからも報告されている^{19,20)}。VRCZ の抗 *Aspergillus* 活性が殺菌的である理由の少なくとも一部は, 本菌のステロール合成系に対する強力な阻害作用 (Table 1), つまり高い P450_{14DM} 親和性にあると推測される。

III. *In vivo* 抗真菌活性

VRCZ の *in vivo* 活性は, 当初ラットまたはウサギでつくられたアスペルギルス症の動物モデルを用いて検討されてきた^{21,22)}。しかしいずれの実験動物における VRCZ の薬物動態もヒトとは著しく異なる一方, モルモットにおける比較的緩徐な薬物代謝がヒトに似ているところから, モルモットのモデルでの VRCZ の薬効評価がより有用と考えられる¹⁾。これまでモルモットでつくられたア

Table 3. *In vitro* antifungal activity of voriconazole for *Aspergillus* spp.

Organism (Number of isolates)	Antifungal ^{a)} agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$) ^{b)}		
		Range	50%	90%
<i>Aspergillus fumigatus</i> (10)	VRCZ	0.125-0.5	0.25	0.5
	ITCZ	0.031-0.5	0.25	0.5
	AMPH-B	1-2	1	2
<i>Aspergillus flavus</i> (5)	VRCZ	0.5-1		
	ITCZ	0.125-0.5		
	AMPH-B	2		
<i>Aspergillus niger</i> (2)	VRCZ	0.25		
	ITCZ	0.25		
	AMPH-B	1		
<i>Aspergillus terreus</i> (5)	VRCZ	0.5-1		
	ITCZ	0.25-0.5		
	AMPH-B	2		

^{a)} VRCZ, voriconazole; ITCZ, itraconazole; FLCZ, fluconazole; AMPH-B, amphotericin B.

^{b)} Determined by broth microdilution with RPMI1640 medium proposed by the Japanese Society for Medical Mycology¹⁷⁾.

Table 4. Comparison of voriconazole MIC and MFC for *Aspergillus* spp.

Strain	MIC ($\mu\text{g/mL}$) ^{a)}	MFC ($\mu\text{g/mL}$) ^{b)}	MFC/MIC
<i>A. fumigatus</i> HO6.03	0.39	0.78	2
<i>A. fumigatus</i> HO6.12	0.39	0.39	1
<i>A. flavus</i> HO5.01	0.39	0.39	1
<i>A. niger</i> HO7.02	0.19	0.19	1

^{a)} Determined by broth microdilution with high-resolution medium.

^{b)} Determined by broth microdilution (90% kill) with high-resolution medium.

Note: Data is from Hitchcock et al³⁾.

スペルギルス心内膜炎, 侵襲性肺アスペルギルス症, 播種性アスペルギルス症, ならびに好中球減少モルモットでの *C. krusei* 血行性感染, の各動物モデルにおける VRCZ の有効性が報告されている^{23,26)}。ここではファイザー社の研究グループが免疫抑制モルモットまたは非免疫抑制モルモットを用いて作成した 4 種の深在性真菌症モデルにおける VRCZ の治療効果を検討した成績^{27,28)}を提示する。有効性評価に用いた指標は, 感染動物の生存率と真菌学的治癒率, それに標的臓器内の生菌数である。感染動物に対して VRCZ および対照薬の最終投与を行った翌日 (16 時間後) に各群の生存動物数を数え, すべての生存動物について標的臓器内の生菌数を測定した。この臓器内生菌数が検出限界以下になった場合を, 真菌学的治癒とみなした。

1. *A. fumigatus* 全身感染に対する治療効果²⁷⁾

シクロホスファミド (腹腔内投与) およびデキサメサゾン (経口投与) 前処置による免疫抑制モルモットに, *A. fumigatus* HO 6.12 株 (1×10^6 分生子) を静脈内接種して致死的全身感染モデルを作成した。菌接種 1 時間後か

ら VRCZ および対照薬 ITCZ の所定の用量 (1 ~ 10 mg/kg) を 1 日 2 回, 4 日間経口投与した。

Table 5 に示すように, VRCZ 投与は用量依存的な生存率の上昇 (5 mg/kg で 100%) ならびに肝内生菌数の減少をもたらした。また真菌学的治癒率も用量とともに上昇し, 5 mg/kg 投与群で 50%, 10 mg/kg 投与群では 100% に達した。これに対して, ITCZ 投与の場合には, 生存率は VRCZ 投与と同程度であったものの, 真菌学的効果は著しく劣っていた。

2. *A. fumigatus* 肺感染に対する治療効果²⁷⁾

酢酸コルチゾン (皮下投与) 前処置による免疫抑制モルモットに *A. fumigatus* HO6.12 株 ($2.8 \sim 5 \times 10^7$ 分生子) を気管内接種して作成した肺感染モデルを用い, 菌接種 24 時間後から VRCZ (1 ~ 8 mg/kg) および ITCZ (4 ~ 16 mg/kg) を 1 日 2 回, 6 ~ 7 日間経口投与した。この動物モデルについては, 無治療対照群の生存率が 84.2% (16/19) と高かったことから, VRCZ および ITCZ の治療効果の評価を主として真菌学的治癒率ならびに肺内生菌数に基づいて行った。

Table 5. Efficacy of voriconazole in the guinea pig model of systemic aspergillosis due to *Aspergillus fumigatus*

Treatment	Dose (mg/kg)	Survival (%)	Eradication (%)	Liver fungal burden (Mean log ₁₀ CFU/g ± SD)
Vehicle		4.0 (1/25)	0 (0/25)	3.19 ± 0.46
Voriconazole (bid × 4 days)	1	14.3 (4/28)	0 (0/28)	3.26 ± 0.44
	2.5	80.0 (8/10)	0 (0/10)	1.70 ± 1.02 ^{b)}
	5	100.0 (28/28)	50.0 (14/28)	0.10 ± 0.18 ^{a)}
	10	96.4 (27/28)	100.0 (28/28)	0 ^{a)}
Itraconazole (bid × 4 days)	1	12.0 (3/25)	0 (0/25)	3.30 ± 0.39
	5	75.0 (21/28)	7.1 (2/28)	2.39 ± 0.88
	10	100.0 (27/27)	14.8 (4/27)	0.66 ± 0.58 ^{a)}

a) P < 0.001 versus values obtained with the vehicle control group, calculated by Student's independent t-test.

b) P < 0.01 versus values obtained with the vehicle control group, calculated by Student's independent t-test.

Note: Data is from Hitchcock et al²⁷⁾.

Table 6. Efficacy of voriconazole in the guinea pig model of invasive pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus fumigatus*

Treatment	Dose (mg/kg)	Survival rate (%)	Eradication rate (%)	Lung fungal burden (Mean log ₁₀ CFU/g ± SD)
Vehicle		84.2 (16/19)	5.3 (1/19)	2.01 ± 1.21
Voriconazole (bid × 6 ~ 7 days)	1	84.6 (11/13)	15.4 (2/13)	1.91 ± 1.46
	2	100.0 (14/14)	14.3 (2/14)	0.89 ± 0.91 ^{a)}
	4	90.0 (18/20)	30.0 (6/20)	0.46 ± 0.59 ^{a,b)}
	8	95.5 (21/22)	50.0 (11/22)	0.21 ± 0.39 ^{a,b)}
Itraconazole (bid × 6 ~ 7 days)	4	94.4 (17/18)	11.1 (2/18)	1.15 ± 0.95
	8	100.0 (18/18)	11.1 (2/18)	1.24 ± 1.05
	16	83.3 (5/6)	16.7 (1/6)	1.44 ± 1.05 ^{a)}

a) P < 0.001 versus values obtained with the vehicle control group, calculated by Student's independent t-test.

b) P < 0.01 versus values obtained with the comparable dose itraconazole group, calculated by Student's independent t-test.

Note: Data is from Hitchcock et al²⁷⁾.

Table 6 に示すように, VRCZ は用量依存的に肺内生菌数を減少させ, 真菌学的治癒率を上昇させた。VRCZ の真菌学的効果は ITCZ よりも優れ, VRCZ 4 および 8 mg/kg 投与群における肺内生菌数は, 対応する用量の ITCZ 投与群に比べて有意に低かった。

3. FLCZ 耐性 *C. albicans* 全身感染に対する治療効果²⁸⁾

シクロホスファミド (腹腔内投与) およびデキサメサゾン (経口投与) 前処置による免疫抑制モルモットに, FLCZ 耐性 (MIC, 100 μg/mL) の *C. albicans* YO1.358 株 (2 × 10⁶ 細胞) を静脈内接種して感染モデルを作成した。菌接種 1 時間後から VRCZ, ITCZ および FLCZ の所定の用量を 1 日 2 回, 4 日間経口投与した。

この治療実験の成績を Table 7 に示す。生存率については無治療対照群のそれが高く (66.7%), 明瞭な結果は得られなかった。腎内生菌数を指標として比較すると, ITCZ 各用量 (1, 5, 10 mg/kg) 群および FLCZ 20 mg/kg 群では対照群とほとんど変わらないことから両薬剤の治療効果が認められなかった。これに対して, VRCZ 10 mg/kg

群ではいずれの試験群よりも有意に低い値を示し, 本薬の有効性が示唆された。

4. *C. krusei* 全身感染に対する治療効果²⁸⁾

無処置 (免疫正常) モルモットに *C. krusei* YO3.16 株 (3 × 10⁸ 細胞) を静脈内接種して作成した全身感染モデルを用い, 菌接種 1 時間後から VRCZ, ITCZ および FLCZ の所定用量を 1 日 2 回, 7 日間経口投与した。

Table 8 にまとめた実験成績にみられるように, 腎内生菌数については対照群に比べて ITCZ 各用量 (1, 5, 10 mg/kg) 群および FLCZ 20 mg/kg 群とも有意な変化を示さなかったが, VRCZ 5 および 10 mg/kg 群ではこれらのいずれの群よりも有意に低下していた。これに対応して, VRCZ 10 mg/kg 群の 8 匹中 3 匹 (37.5%) に真菌学的治癒を認めた。以上の成績から VRCZ は FLCZ 低感受性とされる *C. krusei* に対しても優れた *in vivo* 活性を発揮することが示された。

IV. 結 語

新世代アゾール系抗真菌薬 VRCZ について, 幅広い抗真菌スペクトルをもつこと, その *in vitro* 活性は FLCZ

Table 7. Efficacy of voriconazole in the guinea pig model of systemic candidiasis due to fluconazole-resistant *Candida albicans*

Treatment	Dose (mg/kg)	Survival (%)	Kidney fungal burden (Mean log ₁₀ CFU/g ± SD)
Vehicle		66.7 (10/15)	3.86 ± 0.77
Voriconazole (bid × 4 days)	1	73.3 (11/15)	3.91 ± 0.78
	5	87.5 (14/16)	2.54 ± 1.12
	10	87.5 (14/16)	0.59 ± 0.12 ^{a)}
Itraconazole (bid × 4 days)	1	83.3 (5/6)	3.76 ± 0.60
	5	73.3 (11/15)	3.93 ± 0.61
	10	81.3 (13/16)	4.00 ± 0.73
Fluconazole (bid × 4 days)	20	60.0 (9/15)	3.99 ± 0.73

^{a)} P < 0.001 versus values obtained with the vehicle control group, itraconazole (10 mg/kg) group and fluconazole (20 mg/kg) group, calculated by Student's independent *t*-test.

Note: Data is from Troke et al²⁸⁾.

Table 8. Efficacy of voriconazole in the guinea pig model of systemic candidiasis due to fluconazole-resistant *Candida krusei*

Treatment	Dose (mg/kg)	Survival (%)	Kidney fungal burden (Mean log ₁₀ CFU/g ± SD)
Vehicle		0 (0/9)	1.94 ± 0.80
Voriconazole (bid × 7 days)	1	0 (0/8)	2.03 ± 0.62
	5	0 (0/8)	0.66 ± 0.56 ^{a)}
	10	37.5 (3/8)	0.01 ± 0.05 ^{a)}
Itraconazole (bid × 7 days)	1	0 (0/8)	2.01 ± 1.13
	5	0 (0/8)	2.11 ± 1.01
	10	0 (0/8)	1.08 ± 0.83
Fluconazole (bid × 7 days)	20	12.5 (1/8)	1.37 ± 0.97

^{a)} P < 0.001 versus values obtained with the vehicle control group, comparable dose itraconazole group and fluconazole group, calculated by Student's independent *t*-test.

Note: Data is from Troke et al²⁸⁾.

を上回り、ITCZと同程度に強いこと、特に *Aspergillus* spp. などの糸状菌に対しては殺菌的に作用することが確かめられた。VRCZがアゾール系薬共通の作用メカニズムである真菌のステロール合成系を、ITCZよりも強く阻害し、しかもラット肝細胞のステロール合成系には弱い阻害作用しか示さないことから、VRCZの強力ですがも選択性の高い抗真菌活性が裏づけられた。

VRCZは、その薬物動態がヒトと類似するモルモットを用いて作成した各種真菌感染モデルのいずれにおいても、経口投与により優れた治療効果を示した。特にアスペルギルス症モデルにおいては、真菌学的治癒を達成しうるだけの感染組織での強力な除菌効果が認められ、これにはVRCZの殺菌的抗 *Aspergillus* 活性が寄与しているものと推測される。また、FLCZ治療に抵抗するとされるFLCZ耐性 *C. albicans* および *C. krusei* の全身感染モデルにおいては、FLCZおよびITCZがほとんど無効で

あったのに対して、VRCZは明らかな有効性を示した。これらの成績は、VRCZの強力な *in vitro* 抗真菌活性に加えて、優れた選択性に基づく安全性、さらに高い生物学的利用率、低い蛋白結合率などの良好な薬物動態を反映したものと考えられ、各種深在性真菌症の治療における本薬の高い臨床的有用性を期待させるものである。

謝 辞

VRCZの *in vitro* ならびに *in vivo* 抗真菌活性に関する貴重な実験データの提供と転載許可を賜ったファイザー株式会社に深謝いたします。

文 献

- 1) Roffey S J, Cole S, Comby P, et al: The disposition of voriconazole in mouse, rat, rabbit, guinea pig, dog, and human. *Drug Metab Dispos* 31: 731 ~ 741, 2003
- 2) Sanati H, Belanger P, Fratti B, et al: A new triazole,

- voriconazole (UK-109, 496) blocks sterol biosynthesis in *Candida albicans* and *Candida krusei*. Antimicrob Agents Chemother 41: 2492 ~ 2496, 1997
- 3) Hitchcock C A, Pye G W, Oliver G P, et al: UK-109, 496, a novel, wide-spectrum triazole derivative for the treatment of fungal infection: antifungal activity and selectivity *in vitro*. In Program and Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 1995, Abstract F76, p. 125, American Society for Microbiology, Washington, DC, 1995
 - 4) Chávez M, Bernal S, Valverde A, et al: In-vitro activity of voriconazole (UK-109, 496) LY303366 and other antifungal agents against oral *Candida* spp. isolates from HIV-infected patients. J Antimicrob Chemother 44: 697 ~ 700, 1999
 - 5) Maesaki S, Iwakawa J, Higashiyama Y, et al: Antifungal activity of a new triazole, voriconazole (UK-109, 496), against clinical isolates of *Aspergillus* spp. J Infect Chemother 6: 101 ~ 103, 2000
 - 6) Pfaller M A, Diekema D J, Jones R N, et al: International surveillance of blood stream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and *in vitro* susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. J Clin Microbiol 39: 3254 ~ 3257, 2001
 - 7) Pfaller M A, Diekema D J, Jones R N, et al: Trends in antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric and adult patients with blood stream infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. J Clin Microbiol 40: 852 ~ 856, 2002
 - 8) Pelletier R, Loranger L, Marcotte H, et al: Voriconazole and fluconazole susceptibility of *Candida* isolates. J Med Microbiol 51: 479 ~ 483, 2002
 - 9) Pfaller M A, Messer S A, Hollis R J, et al: In vitro activities of ravuconazole and voriconazole compared with those of four approved systemic antifungal agents against 6, 970 clinical isolates of *Candida* spp.. Antimicrob Agents Chemother 46: 1723 ~ 1727, 2002
 - 10) Serrano M C, Morilla D, Valverde A, et al: Comparison of Etest with modified broth microdilution method for testing susceptibility of *Aspergillus* spp. to voriconazole. J Clin Microbiol 41: 5270 ~ 5272, 2003
 - 11) Takakura S, Fujihara N, Saito T, et al: National surveillance of species distribution in blood isolates of *Candida* species in Japan and their susceptibility to six antifungal agents including voriconazole and micafungin. J Antimicrob Chemother 53: 283 ~ 289, 2004
 - 12) Pfaller M A, Diekema D J, Messer S A, et al: Activities of fluconazole and voriconazole against 1,586 recent clinical isolates of *Candida* species determined by broth microdilution, disk diffusion, and Etest methods: report from the ARTEMIS Global Antimicrobial Susceptibility Program, 2001. J Clin Microbiol 41: 1440 ~ 1446, 2003
 - 13) Pfaller M A, Messer S A, Boyken L, et al: In vitro activities of voriconazole, posaconazole, and fluconazole against 4,169 clinical isolates of *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans* collected during 2001 and 2002 in the ARTEMIS Global Antifungal Surveillance Program. Diag Microbiol Infect Dis 48: 204 ~ 205, 2004
 - 14) van Duin D, Cleare W, Zaragoza O, et al: Effects of voriconazole on *Cryptococcus neoformans*. Antimicrob Agents Chemother 48: 2014 ~ 2020, 2004
 - 15) Espinel-Ingroff A, Boyle K, Sheehan D J: In vitro antifungal activities of voriconazole and reference agents as determined by NCCLS methods: review of the literature. Mycopathologia 150: 101 ~ 115, 2001
 - 16) Johnson L B, Kauffman C A: Voriconazole: a new triazole antifungal agent. Clin Infect Dis 36: 630 ~ 637, 2003
 - 17) 山口英世, 内田勝久, 久米 光, 他: 日本医真菌学会標準化委員会報告(1992-1994年). 日本医真菌学会雑誌 36: 61 ~ 86, 1995
 - 18) 篠田孝子, 久米 光, 福島和貴, 他: 日本医真菌学会標準化委員会報告(1995-1997年). 日本医真菌学会雑誌 40: 239 ~ 257, 1999
 - 19) Manavathu E K, Cutright J L, Chandrasekar P H: Organism-dependent fungicidal activity of azoles. Antimicrob Agents Chemother 42: 3018 ~ 3021, 1998
 - 20) Espinel-Ingroff A: In vitro fungicidal activities of voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against opportunistic moniliaceous and dematiaceous fungi. J Clin Microbiol 39: 954 ~ 958, 2001
 - 21) Murphy M, Bernard E M, Ishimaru T, et al: Activity of voriconazole (UK-109, 496) against clinical isolates of *Aspergillus* species and its effectiveness in an experimental model of invasive aspergillosis. Antimicrob Agents Chemother 41: 696 ~ 698, 1997
 - 22) George D, Minter P, Andrioli V T: Efficacy of UK-109, 496, a new azole antifungal agent, in an experimental model of invasive aspergillosis. Antimicrob Agents Chemother 40: 86 ~ 91, 1996
 - 23) Martin M V, Yates J, Hitchcock C A: Comparison of voriconazole (UK-109, 496) and itraconazole in prevention and treatment of *Aspergillus fumigatus* endocarditis in guinea pigs. Antimicrob Agents Chemother 41: 13 ~ 16, 1997
 - 24) Chandrasekar P H, Cutright J, Manavathu E: Efficacy of voriconazole against invasive pulmonary aspergillosis in a guinea-pig model. J Antimicrob Chemother 45: 673 ~ 676, 2000
 - 25) Kirkpatrick W R, McAtee R K, Fothergill A W, et al: Efficacy of voriconazole in a guinea pig model of disseminated invasive aspergillosis. Antimicrob Agents Chemother 44: 2865 ~ 2868, 2000
 - 26) Ghannoum M A, Okogbule-Wonodi I, Bhat N, et al: Antifungal activity of voriconazole (UK-109, 496) fluconazole and amphotericin B against hematogenous *Candida krusei* infection in neutropenic guinea pig model. J Chemother 11: 34 ~ 39, 1999
 - 27) Hitchcock C A, Andrews R J, Lewis B G H, et al: UK-109, 496, a novel, wide-spectrum triazole derivative for the treatment of fungal infections: antifungal activity in experimental infections with *Aspergillus*. In Program and Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy,

- San Francisco, 1995, Abstract F72, p.125, American Society for Microbiology, Washington, DC, 1995
- 28) Troke P F, Brammer K W, Hitchcock C A, et al: UK-109, 496, a novel, wide-spectrum triazole derivative for the treatment of fungal infections: activity in systemic candidiasis models and early clinical efficacy in

oropharyngeal candidiasis (OPC). *In* Program and Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 1995, Abstract F73, p.125, American Society for Microbiology, Washington, DC, 1995

Antifungal activity of voriconazole

Hideyo Yamaguchi

Teikyo University Institute of Medical Mycology, 359 Otsuka, Hachioji, Tokyo, Japan

Voriconazole(VRCZ), a new-generation azole antifungal agent with a wide antifungal spectrum, like all azole agents, selectively inhibits fungal ergosterol biosynthesis. We review experimental data obtained by Pfizer's research group and ours on the *in vitro* and *in vivo* antifungal activity of VRCZ compared to itraconazole (ITCZ) and fluconazole(FLCZ), along with data published elsewhere. VRCZ has substantial *in vitro* activity against *Candida* spp., including FLCZ-insusceptible *C. glabrata* and *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans* and other yeasts that is similar to ITCZ and superior to FLCZ. VRCZ had potent and fungicidal *in vitro* activity against most *Aspergillus* spp. and several other mycelial fungi. *In vivo* VRCZ activity was evaluated in guinea pig models of systemic and invasive pulmonary aspergillosis and of systemic candidiasis due to a FLCZ-resistant *C. albicans* and *C. krusei*, using ITCZ and FLCZ as reference drugs. In all of these animal models, VRCZ was more effective than similar or higher doses of reference drugs in the survival of infected animals, clearance of challenged pathogenic fungi, and/or reduction of fungal burden in infected tissues. VRCZ thus appears to be an attractive option in the treatment of invasive and disseminated fungal infections.