

【総説】

欧米における voriconazole の臨床試験

Thomas Frost Patterson

Professor of Medicine Director, San Antonio Center for Medical Mycology,
University of Texas Health Science Center at San Antonio, USA*

(平成17年7月8日受付・平成17年8月22日受理)

近年、カンジダ属に代わり、アスペルギルス属による感染症が死亡原因の第1位を占めており、アスペルギルス属に優れた抗真菌力を有する薬剤の開発が急務である。新しいアゾール系抗真菌薬 voriconazole (VRCZ) はアスペルギルス症に対し、従来のゴールドスタンダードである amphotericin B (AMPH-B) に比べて優れた有効性を示し、忍容性も優れていた。また予後の悪い侵襲性アスペルギルス症の生存率を向上させた。VRCZ を早期投与することにより、有効率および生存率の向上が期待できる。また、VRCZ を経験的治療に用いることにより、高リスク患者におけるアスペルギルス症の発症を抑制することが示された。

Key words: voriconazole, aspergillosis, invasive pulmonary aspergillosis, combination therapy, early treatment

近年、深在性真菌症は増加の一途をたどっているが¹⁾、それに伴い、原因となる真菌にも変化がみられている。死亡原因の第1位であったカンジダ属の減少は、fluconazole (FLCZ) の登場により、*Candida albicans* を中心に効果的な治療法が確立されたからに他ならない。カンジダ属に代わり、死亡原因の第1位となったのはアスペルギルス属である¹²⁾。特に、侵襲性アスペルギルス症は、長期の好中球減少患者や移植後のような免疫不全患者が罹患し、播種性感染症および中枢神経感染症は予後が悪く (Fig. 1)³⁾、優れた効果をもつ薬剤の開発が求められていた。Voriconazole (VRCZ) は、アスペルギルス属などの糸状菌をターゲットに開発された薬剤である。VRCZ はアスペルギルス属に対して優れた MIC₉₀ を示し (Table 1)^{4,5)}、さらに FLCZ 耐性のカンジダ属や、クリプトコックス属、スケドスポリウム属、フサリウム属など幅広い真菌に対し、良好な抗真菌活性を示すことが報告されている^{6,7)}。

欧米では、深在性真菌症に対する VRCZ の臨床効果が、いくつかの大規模臨床試験によって検討されている。また、深在性真菌症では診断が困難であるため、実際の臨床では多くの症例で経験的治療 (empiric therapy) が行われているが、このような経験的治療における VRCZ の効果も検討されている。ここでは欧米における臨床試験の結果についてレビューする。

I. アスペルギルス症に対する治療

1. 既存の薬剤による治療効果

アスペルギルス症に対する既存の治療法の有効率は、全対象患者 595 例では 37% であり、同種骨髄移植患者では 13% と免疫抑制状態の患者では有効率が低下した

(Table 2)⁸⁾。また、感染巣が肺など一つの臓器にとどまっている場合には、有効率は 40% と比較的良好であったが、診断および治療の遅れにより、いったん播種性の感染になると 18% に、さらに感染巣が中枢神経にまで拡大すると 9% となった。したがって深在性真菌症においては、早期診断法を確立し、早期に効果的な治療を開始することが重要といえる。

2. VRCZ の臨床効果

欧州の European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC) による VRCZ の第 II 相試験⁹⁾において、早期治療における VRCZ の有効率は 52% と、既存の治療法 25% と比べて良好な成績が得られた (Fig. 2)。また、播種性感染症および中枢神経感染症などの感染巣が拡大した症例においても有効率が高く、VRCZ がアスペルギルス症に対して優れた臨床効果を有することが確認された。

欧米におけるオープンラベルでの無作為化前向き第 III 相試験アスペルギローシススタディでは、標準薬とされている amphotericin B (AMPH-B) を対照として検討された¹⁰⁾。VRCZ 群では、投与初日に loading dose として 6 mg/kg を 2 回静脈内投与、2 日目より維持用量として 4 mg/kg を 1 日 2 回静脈内投与または 200 mg を 1 日 2 回経口投与した。AMPH-B 群では、初期治療として 1 日 1.0 ~ 1.5 mg/kg を静脈内投与した。両群とも、試験薬が無効または不耐性の場合には必要に応じて、投与開始前に使用していた他の承認薬 (other licensed antifungal ther-

*7703 Floyd Curl Drive, San Antonio, Texas, USA

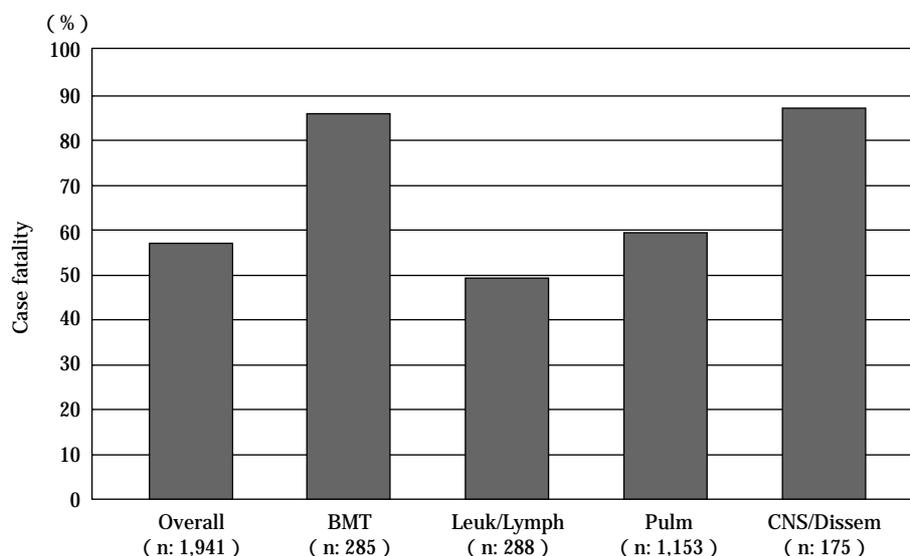


Fig. 1. Invasive aspergillosis mortality.

Table 1. *In vitro* Susceptibility

Species (n)	MIC ₉₀ [µg/mL] (% Inhibited at 0.5 µg/mL)			
	Amphotericin B	Itraconazole	Posaconazole	Voriconazole
<i>A. fumigatus</i> (114)	1 (2%)	2 (24%)	0.5 (99%)	0.5 (98%)
<i>A. niger</i> (22)	1 (46%)	2 (9%)	0.5 (99%)	0.5 (73%)
<i>A. flavus</i> (13)	2 (0%)	1 (69%)	0.5 (92%)	1 (92%)
<i>A. terreus</i> (8)	2 (0%)	0.5 (100%)	0.12 (100%)	0.25 (100%)

Table 2. Invasive aspergillosis: disease spectrum, treatment practices, and outcome

Underlying Disease (n)	Complete/Partial Response (%)
Overall (595)	37
Severe Immunosuppression (363)	28
Allo BMT (151)	13
Hematological Malignancy (212)	39
Less Severe Immunosuppression (232)	51

Site of Infection	Complete/Partial Response (%)
Pulmonary	40
Disseminated (without CNS) (114)	18
Central Nervous System (34)	9

apy: OLAT) の使用を継続した。

投与 12 週後の有効率は、VRCZ 群では 52.8%，AMPH-B 群では 31.6% であり、統計的に有意な差が認められた (Fig. 3 : $p < 0.0001$)。また、VRCZ 群の忍容性は良好であり、投与継続期間の中央値は 77 日であった。一方、AMPH-B 群の投与継続期間の中央値は 11 日であった。患者背景別の有効率では、同種骨髄移植患者や、感染巣が

肺以外にまで及ぶハイリスク症例においても、VRCZ 群では 30 ~ 60% の有効率が得られている (Fig. 4)。以上より、VRCZ の有効率は、標準薬である AMPH-B に比べて、患者背景にかかわらず良好であり、アスペルギルス症の初期治療薬として期待できることが示された。さらに、侵襲性肺アスペルギルス症の治療終了時における生存率は、VRCZ 群では 70.8%，AMPH-B 群では 57.9% であり、

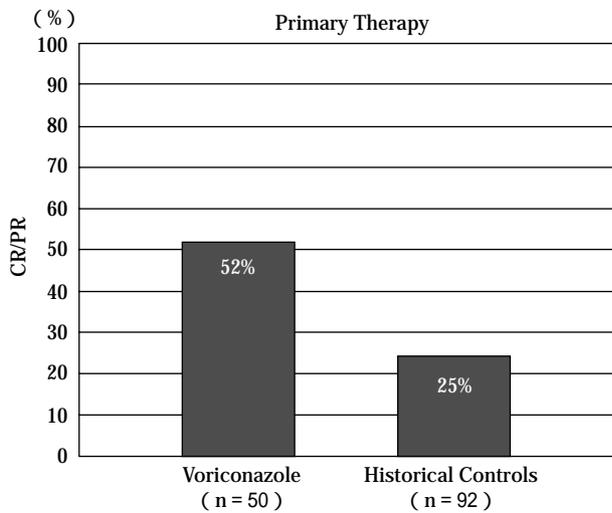


Fig. 2. Voriconazole in invasive aspergillosis: EORTC study 304/Historical controls.

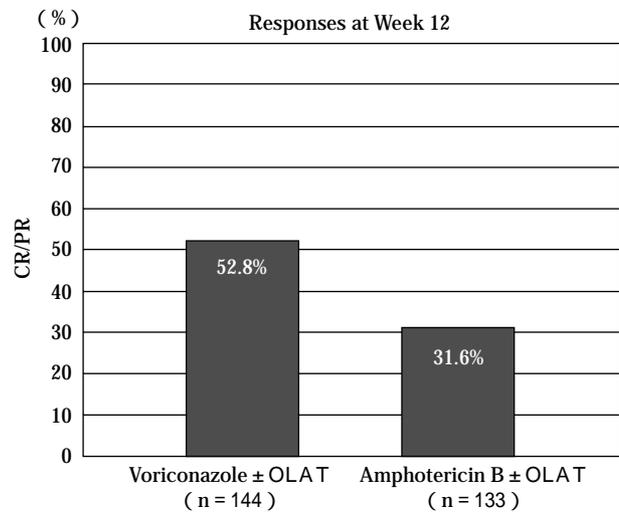


Fig. 3. Global comparative aspergillosis study: responses.

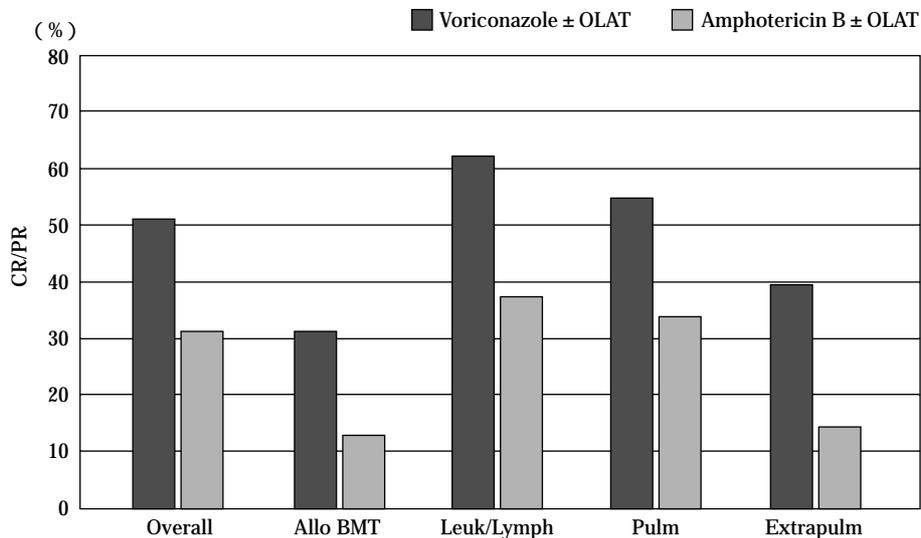


Fig. 4. Global comparative aspergillosis study: responses at week 12.

統計的に有意な差が認められたことから (Fig. 5: $p = 0.02$), 侵襲性肺アスペルギルス症に対して, 初期治療として早期から VRCZ を投与することで, 生存率の向上が期待できる。

3. VRCZ の忍容性

第 III 相試験アスペルギローシススタディにおける一人当たりの有害事象発件数は, VRCZ 群では AMPH-B 群に比べて少なかった (Table 3)。VRCZ の特徴的な有害事象として視覚障害がある。視覚障害は VRCZ 群の 44% にみられ, 視力の衰えによる何らかの視覚障害, 色覚異常, あるいは羞明などが認められた (Table 4)。それらの症状は投与後 30 分ぐらいで発生し, 30 分ほど続く可能性があるが, 全例が一過性であり, また網膜における病

理的な関連はみられなかった。VRCZ を投与する際は, 視覚障害が出現する可能性について, あらかじめ患者に説明しておく必要がある。VRCZ は, 有効率のみならず生存率も優れており, 忍容性も高かったことから, アスペルギルス症に対する第一選択薬として推奨される。

4. VRCZ によるアスペルギルス症の早期治療の効果

侵襲性肺アスペルギルス症の CT 像 (Fig. 6) は, halo sign という特徴がある。Halo sign により診断がついた症例と, halo sign では診断できず真菌学的検査で診断をつけた症例とを比較すると, halo sign で診断された症例では, レスポンスが 52% と良好であるのに対し, 真菌学的検査で診断された症例では 29% であった (Fig. 7)¹⁾。これは, halo sign にて診断された症例では早期治療が可能

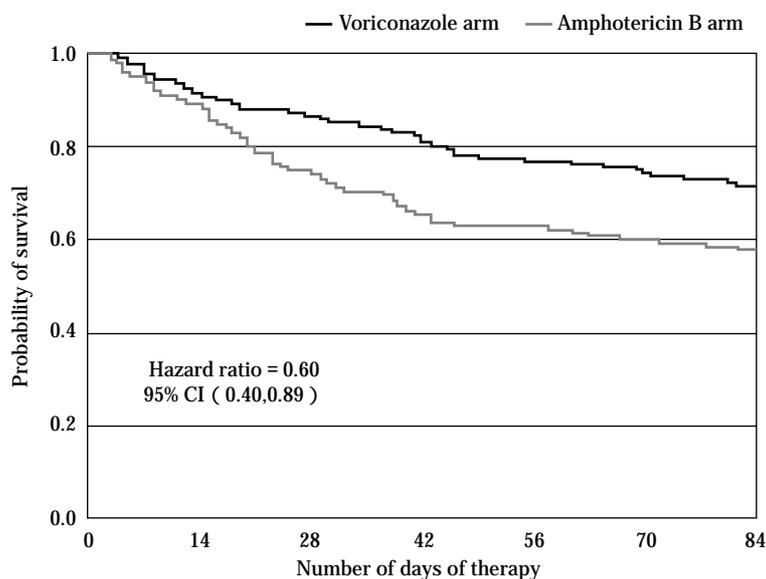


Fig. 5. Global comparative aspergillosis study: survival benefit of voriconazole.

Table 3. Adverse events: global randomized trial of invasive aspergillosis

	Voriconazole	Amphotericin B
Patients	194	185
Total number of events	347	419
Mean number of events per patient	1.8	2.3

The difference is significant ($p = 0.029$) in favor of voriconazole although therapy duration was much longer in this arm.

Table 4. Visual events: global randomized trial of invasive aspergillosis

	Voriconazole	Amphotericin B	p
No. of events	102	8	
No. of patients with events	87 (44%)	8 (4%)	< 0.0001
Severe events	2	0	



Patterson TF, et al: ICAAC abstract: 1324, 2000

Fig. 6. Early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: CT "Halo" sign.

であったためと考えられる。さらに、halo sign で診断された症例における有効率は、VRCZ 群では 62%、APMH-B 群では 41% であった。以上より、早期診断および VRCZ による初期治療は、アスペルギルス症に対して優れた効果が期待できることが示された。

5. VRCZ を用いた併用療法の効果

深在性真菌症に対する VRCZ の効果をさらに増強させる方法として、他薬剤との併用療法が考えられる。VRCZ を含む併用療法に関する臨床成績はまだ少ないが、Marrらは、アスペルギルス症に対して VRCZ と caspofungin を併用した救済療法により、VRCZ 単独時に比べて生存率が向上したと報告している (Fig. 8)²。

II. カンジダ血症に対する有効性

カンジダ血症の原因真菌は、*C. albicans* では 45% と最も多く、次いで *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* などである。現在、FLCZ に低感受性の *non-albi-*

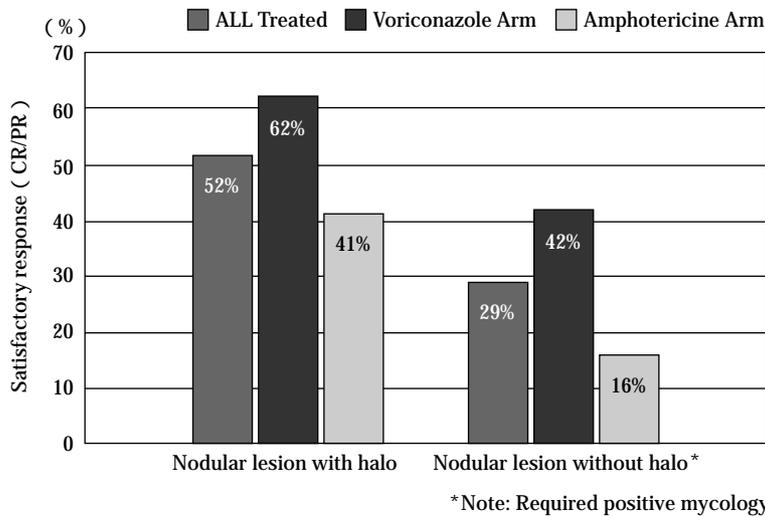
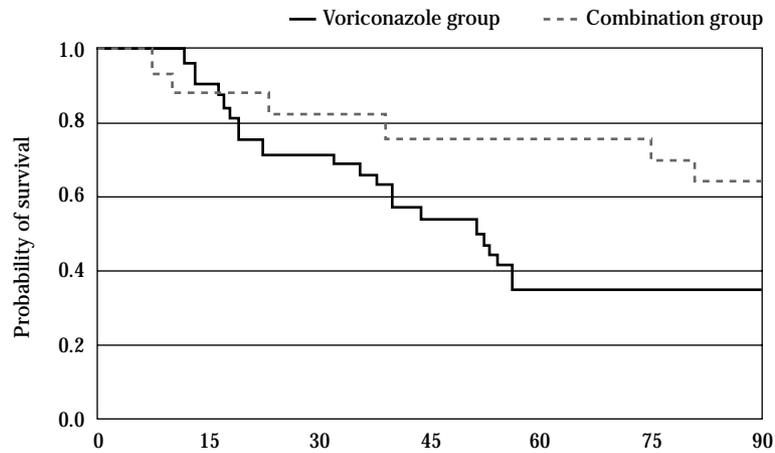


Fig. 7. Patients with satisfactory treatment response categorized by baseline CT findings.



	Days since diagnosis of IA			
Voriconazole group no. of patients	31	22	10	10
Combination group no. of patients	16	13	12	10

Fig. 8. Combination antifungal therapy.

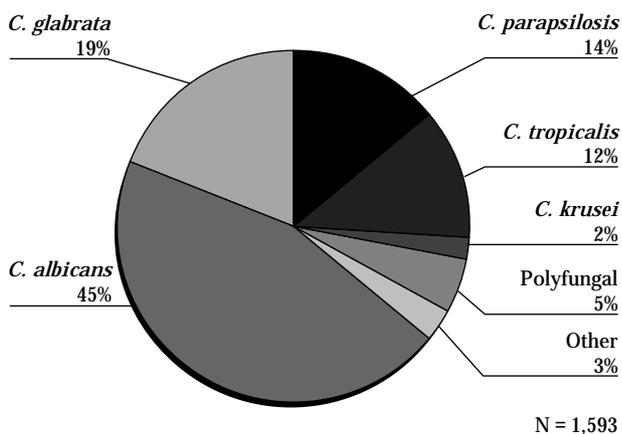
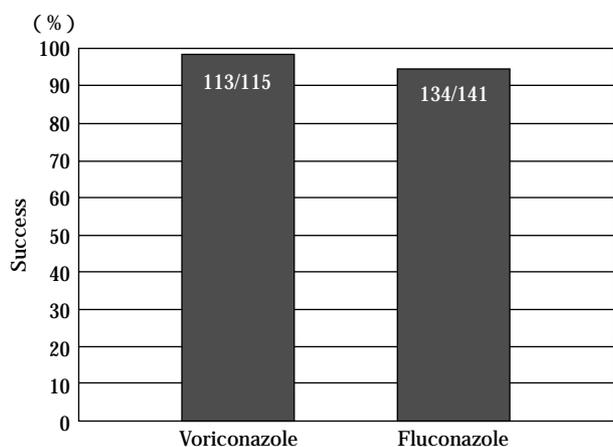


Fig. 9. Nosocomial candidemia: epidemiology.

Candida が増加してきている (Fig. 9)¹³⁾。この傾向は日本においても同様と考えられる。Allyらは、カンジダ属による食道炎に対するVRCZとFLCZの治療成績を報告している (Fig. 10, Table 5)¹⁴⁾。カンジダ属に対するVRCZの*in vitro*における活性は、FLCZの100倍との報告もあり¹⁵⁾、VRCZは、*C. albicans*はもちろん、*C. glabrata*をはじめとする*non-albicans Candida*に対しても優れた抗菌活性を有すると考えられる。なお、*C. glabrata*に対する感受性は高くはなく、用量依存的感性であると推測される。標準療法に抵抗性のカンジダ血症を含む、より重篤な侵襲性カンジダ症に対しても、VRCZでは高いレスポンスが得られている。

カンジダ血症に対するVRCZの無作為化比較試験¹⁶⁾を



Success (cured + improved) 98.3% Voriconazole, 95.0% Fluconazole
Difference 3.23%, 95% CI (- 1.08, 7.53)

Fig. 10. Esophageal candidiasis study (305) outcome.

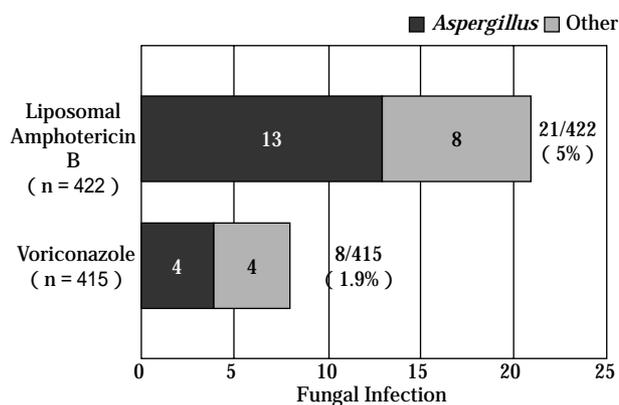


Fig. 11. Efficacy of empirical antifungal therapy in neutropenic patients:reduction in breakthrough mycoses.

Table 5. Esophageal candidiasis study (305) adverse events

Adverse event	Voriconazole (n = 200)	Fluconazole (n = 191)
• Abnormal vision	45 (23%)	15 (8%)
• Fever	23 (12%)	16 (8%)
• Headache	10 (5%)	13 (7%)
• Diarrhea	18 (9%)	13 (7%)
• Elevated alkaline phos	14 (7%)	7 (4%)
• Vomiting	13 (7%)	12 (6%)
• Nausea	12 (6%)	10 (5%)
• Rash	11 (6%)	6 (3%)
Discontinued due to AE	5 (2.5%)	1 (0.5%)

示す。VRCZ 群では loading dose として投与初日に VRCZ 6 mg/kg を 12 時間ごとに静脈内投与し、投与 2 日目からは維持用量として 3 mg/kg を 12 時間ごとに静脈内投与し、その後、200 mg の 12 時間ごとの経口投与への移行を可能とした。一方、対照とした AMPH-B + FLCZ 群は、AMPH-B 0.7 ~ 1.0 mg/kg/day の静脈内投与を行い、3 ~ 7 日後、FLCZ の静脈内投与または 400 mg/day の経口投与に移行した。その結果、12 週後の評価、試験終了時の評価ともに両群はほぼ同等で、また 12 週後の菌種別有効率も、ほぼ同等であった。AMPH-B + FLCZ 群は維持療法として静脈内投与も行っており、VRCZ の経口投与における維持療法は、FLCZ の静脈内投与による維持療法と同等といえる。治療に関連する有害事象(副作用)も VRCZ 群が有意に低く、重篤な副作用も少なかった。以上より、VRCZ はカンジダ血症治療においても優れた忍容性を有することが明らかとなった。

III. 経験的治療における VRCZ の有用性

先述したように、深在性真菌症は診断が難しく、実際

の臨床現場では、発熱や好中球減少を指標として経験的治療が行われている。経験的治療を行うべきか否かは臨床現場において常に論議的となっている。そのメリットとデメリットを比較してみると、経験的治療を行わない場合、診断が遅れたり、死亡するまで深在性真菌症に気づかないことも考えられ、死亡率が高くなるというリスクを有する。一方、経験的治療のデメリットとしては、過剰治療になりやすいこと、患者によっては薬剤の毒性だけがあらわれる場合があること、また医療費がかかること、さらに正しい診断をする努力を怠るようになり、深在性真菌症ではない症例に対しても抗真菌薬投与を行う可能性があることなどが挙げられる。また逆に、実際に深在性真菌症であれば、経験的治療では用量不足となりがちで、十分な治療がなされない可能性も考えられる。したがって、経験的治療を行う際は、早期よりの絞って介入し、十分量を投与することが重要である。

これを裏づけるデータとして、好中球減少を指標とした経験的治療における、VRCZ とリポソーム型 AMPH

(L-AMPH)を比較した臨床試験¹⁷⁾がある。有効率は、VRCZ群では26%、L-AMPH群では31%とL-AMPH群のほうが高かった。一方、生存率、発熱の低減は両群とも同等であった。ただし、抗真菌薬投与を行ったにもかかわらず感染症を発病した割合は、VRCZ群1.9%、L-AMPH群5%とVRCZ群で低く、またハイリスク症例においてはそれぞれ2%、9%で、特にアスペルギルス症の発症は劇的に減少している(Fig. 11)。以上より、経験的治療により糸状菌感染症の発病を減少させることが示された。さらにVRCZは、治療抵抗性で死亡率もときに80%を超えるフサリウム属やスクドスポリウム属による感染症に対しても、それぞれ45%および30%と高い有効性を示すなど^{6,9)}、幅広い抗真菌活性を有することが報告されている。それらのことから、VRCZは、持続感染と診断された好中球減少性発熱患者の早期治療薬として推奨される。

IV. 結 語

VRCZをアスペルギルス症の初期治療に使用することにより、有効率および生存率の向上が期待できる。VRCZは、播種性感染症または中枢神経感染症に対しても有効であり、また、カンジダ属のFLCZ耐性菌に対しても優れた抗菌活性が得られた。経験的治療に関しては、的を絞って早期に介入することでよりよい転帰が得られると考えられる。

文 献

- 1) Clark 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) Lin S J, Schranz J, Teutsch S M: Aspergillosis case-fatality rate-systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 32: 358 ~ 366, 2001
- 4) Pfaller M A, Messer S A, Hollis R J, et al: Antifungal activities of posaconazole, ravuconazole, and voriconazole compared to those of itraconazole and amphotericin B against 239 clinical isolates of *Aspergillus* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 1032 ~ 1037, 2002
- 5) 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
- 6) Patterson T F, Andriole V T, Zervos M J, et al: The epidemiology of pseudallescheriasis complicating transplantation: nosocomial and community-acquired infection. *Mycoses* 33: 297 ~ 302, 1990
- 7) Perfect J R, Marr K A, Walsh T J, et al: Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 36: 1122 ~ 1131, 2003
- 8) Patterson T F, Kirkpatrick W R, White M, et al: Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. 13 *Aspergillus* Study Group. *Medicine* 79: 250 ~ 260, 2000
- 9) Denning D W, Ribaud P, Milpied N, et al: Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 34: 563 ~ 571, 2002
- 10) Herbrecht R, Denning D W, Patterson T F, et al: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 347: 408 ~ 415, 2002
- 11) Greene R, et al: ECCMID, 2003
- 12) Marr K A, Boeckh M, Carter R A, et al: Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 39: 797 ~ 802, 2004
- 13) Pappas P G, Rex J H, Lee J, et al: A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 37: 634 ~ 643, 2003
- 14) Ally R, Schurmann D, Kreisel W, et al: A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 33: 1447 ~ 1454, 2001
- 15) Ally: www.fda.gov
- 16) Kullberg et al: ECCMID, 2004
- 17) Walsh T J, Pappas P, Winston D J, et al: Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 346: 225 ~ 234, 2002

Clinical trial of voriconazole in Europe and the United States

Thomas Frost Patterson

Professor of Medicine, Director, San Antonio Center for Medical Mycology, University of Texas Health Science Center, 7703 Floyd Curl Drive, San Antonio, Texas, USA

Aspergillus has recently replaced *Candida* as the primary cause of death due to fungal infection, making it urgent to find drugs with good activity against *Aspergillus*. The new azole antifungal voriconazole (VRCZ) showed greater effectiveness and tolerability against aspergillosis than the conventional gold standard, Amphotericin B (AMPH). It also improved the survival of invasive aspergillosis patients with unfavorable prognosis. Earlier treatment with VRCZ would be expected to result in even better effectiveness and survival. Empiric treatment with VRCZ is expected to effectively prevent the onset of aspergillosis in high-risk patients.