

【総説】

深在性真菌症に対する voriconazole の臨床試験

多施設共同、非対照試験

二木 芳人¹⁾・吉田 稔²⁾・島田 馨³⁾・河野 茂⁴⁾・正岡 徹⁵⁾
 山口 英世⁶⁾・相川 直樹⁷⁾・森 健⁸⁾・安藤 真弘⁹⁾・中田紘一郎¹⁰⁾
 工藤宏一郎¹¹⁾・新井 幸宏¹²⁾・竹内 仁¹³⁾・溝口 秀昭¹⁴⁾・内田 耕¹⁵⁾
 三嶋 廣繁¹⁶⁾・柳原 克紀⁴⁾・宮崎 義継⁴⁾・池松 秀之¹⁷⁾・松岡 緑郎¹⁸⁾
 吉田耕一郎¹⁾・三輪 哲義¹⁹⁾・岡 慎一²⁰⁾・谷脇 雅史²¹⁾・渡辺 正人²²⁾
 本島 新司²³⁾・古西 満²⁴⁾・岡本真一郎²⁵⁾・松田 隆秀²⁶⁾・村上 剛久²⁷⁾
 中島 豊²⁸⁾・堀田 知光²⁹⁾・伊藤 良和³⁰⁾・恵美 宣彦³¹⁾・武藤 良知³²⁾
 西村 美樹³³⁾・木村 一博³⁴⁾・水谷 哲³⁵⁾・臼杵 憲祐³⁶⁾・高松 泰³⁷⁾
 門田 淳一³⁸⁾・三浦 修³⁹⁾・坂巻 壽⁴⁰⁾・上 昌広⁴¹⁾・山田 治⁴²⁾
 和田 秀穂⁴³⁾・薄井 紀子⁴⁴⁾・永井 雅巳⁴⁵⁾・竹末 芳生⁴⁶⁾・田中 稔⁴⁷⁾
 木村 文彦⁴⁸⁾・倉島 篤行⁴⁹⁾・安倍 正博⁵⁰⁾・猪狩 英俊⁵¹⁾・高橋 隆幸⁵²⁾

¹⁾川崎医科大学附属病院呼吸器内科²⁾帝京大学医学部附属溝口病院第四内科, ³⁾東京専売病院, ⁴⁾長崎大学大学院感染分子病態学講座(第二内科)⁵⁾大阪府立成人病センター, ⁶⁾帝京大学医真菌研究センター, ⁷⁾慶應義塾大学医学部救急医学⁸⁾順天堂大学医学部附属順天堂醫院血液内科, ⁹⁾財団法人 慈山会医学研究所附属坪井病院内科¹⁰⁾国家公務員共済組合連合会虎の門病院呼吸器科(現 中田クリニック)¹¹⁾国立国際医療センター呼吸器科, ¹²⁾獨協医科大学病院血液内科, ¹³⁾日本大学医学部附属板橋病院内科一¹⁴⁾東京女子医科大学病院血液内科(現 埼玉県赤十字血液センター)¹⁵⁾東邦大学医学部附属大森病院第二内科, ¹⁶⁾岐阜大学医学部附属病院産科婦人科¹⁷⁾医療法人原土井病院内科, ¹⁸⁾公立昭和病院呼吸器科(現 拓明会エム・クリニック)¹⁹⁾国立国際医療センター第一内科, ²⁰⁾国立国際医療センターエイズ治療研究開発センター臨床研究開発部²¹⁾京都府立医科大学附属病院第三内科, ²²⁾三重大学医学部附属病院第二内科(現 藤田保健衛生大学血液内科)²³⁾医療法人鉄蕉会亀田総合病院総合内科, ²⁴⁾奈良県立医科大学附属病院呼吸器・感染症・血液内科(現 感染症センター)²⁵⁾慶應義塾大学病院血液感染リウマチ内科, ²⁶⁾聖マリアンナ医科大学病院内科²⁷⁾帝京大学医学部附属溝口病院第四内科(現 双樹記念病院内科)²⁸⁾帝京大学医学部附属溝口病院第四内科(現 川崎幸病院内科), ²⁹⁾東海大学医学部附属病院血液腫瘍リウマチ内科³⁰⁾東京医科大学病院第一内科, ³¹⁾名古屋大学医学部附属病院第一内科, ³²⁾国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液科³³⁾千葉大学医学部附属病院第二内科, ³⁴⁾東邦大学医学部附属大森病院呼吸器内科³⁵⁾財団法人 田附興風会医学研究所北野病院内科(現 大阪警察病院感染管理センター)³⁶⁾東日本電信電話株式会社関東病院血液内科, ³⁷⁾福岡大学病院血液・糖尿病科³⁸⁾大分大学医学部附属病院第二内科, ³⁹⁾東京医科歯科大学医学部附属病院内科系診療科(血液内科)⁴⁰⁾東京都立駒込病院血液内科, ⁴¹⁾国立がんセンター中央病院薬物療法部幹細胞移植療法室⁴²⁾川崎医科大学附属病院血液内科(現 山口大学医学部保健学科), ⁴³⁾川崎医科大学附属病院血液内科⁴⁴⁾東京慈恵会医科大学附属病院血液・腫瘍内科, ⁴⁵⁾香川大学医学部附属病院第一内科⁴⁶⁾広島大学医学部附属病院第一外科, ⁴⁷⁾順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院眼科⁴⁸⁾防衛医科大学校病院第三内科, ⁴⁹⁾国立療養所東京病院呼吸器科(現 国立病院機構東京病院臨床研究部)⁵⁰⁾徳島大学医学部附属病院第一内科, ⁵¹⁾千葉大学医学部附属病院呼吸器内科⁵²⁾神戸市立中央市民病院免疫血液内科

(平成17年7月8日受付・平成17年9月28日受理)

深在性真菌症に対する voriconazole (VRCZ) の臨床的有用性(有効性および安全性)を検討するため、多施設共同、非対照試験を実施した。

VRCZ を投与した 100 例のうち有効性評価対象例数(Per Protocol Set: PPS)は 65 例であり、安全性評価対象例数は 100 例であった。VRCZ は、経口療法では負荷投与として 1 日目に 300 mg を 2 回、2 日目から維持投与として 150 ~ 200 mg を 1 日 2 回投与した。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 日目から維持投与として重篤な真菌症の場合は 4 mg/kg を 1 日 2 回、それ以外は 3 mg/kg を 1 日 2 回投与した。なお、経口および静注療法とも 3 日目の血漿中濃度が 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超える場合、5 ~ 7 日目に投与量を調整し、加えて、8 日目の血漿中濃度が 4.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超える場合、頻回に肝機能検査を実施し、必要に応じて投与量を調節した。また、静注療法を少なくとも 3 日間行った場合には、静注療法から経口療法への切り替え(スイッチ療法)が可能であるとした。治療期間は、最長 12 週間とした。

その結果、VRCZ の総合効果の有効率は、アスペルギルス症 68.3% (28/41)、カンジダ症 91.7% (11/12)、クリプトコックス症 100% (8/8)であった。また、一次治療の有効率は 91.2% (31/34)、救済治療の有効率は 61.3% (19/31)であった。

原因真菌別真菌消失率は、アスペルギルス属全体で 69.2% (9/13)、カンジダ属全体で 91.7% (11/12)であった。

試験薬との因果関係を否定できない有害事象は 100 例中 78 例 (78.0%) に認められた。主な事象は羞明 (25.0%)、視覚異常 (24.0%)、嘔吐 (8.0%)、肝機能異常 (8.0%)、頭痛 (8.0%) および γ -GTP 増加 (7.0%) であった。高頻度に見られた視覚に関する有害事象は一過性でかつ可逆性であった。また、有害事象の重症度は、ほとんどが軽度または中等度であった。

血漿中 VRCZ 濃度と有効性または安全性との間には明確な関連性は認められなかった。

以上より、本薬は重症または難治性の深在性真菌症の治療に有用であることが示唆された。

Key words: voriconazole, triazole antifungal agent, aspergillosis, candidiasis, cryptococcosis

Voriconazole (VRCZ) は英国ファイザー社中央研究所で開発された新規トリアゾール系抗真菌薬である。本薬の抗真菌スペクトルは広く、特に深在性真菌症の主要起因菌であるアスペルギルス属、*Candida glabrata*、*Candida krusei* を含むカンジダ属、クリプトコックス属、その他の病原真菌に対して優れた抗真菌活性を有する¹⁻³⁾。VRCZ は真菌エルゴステロール合成におけるチトクロム P450 依存性のラノステロール・14 α 脱メチル反応を阻害することにより抗真菌活性を示す⁴⁾。また、*in vitro* でアスペルギルス属に対して殺真菌的な作用を示す。

国外の臨床試験において、本薬はアスペルギルス症およびカンジダ症に対し良好な治療成績を示し^{5,6)}、特に侵襲性アスペルギルス症に対してアムホテリシン B (AMPH-B) に優る安全性が認められた⁷⁾。また、既存薬では難治で、かつ重篤な深在性真菌症として知られるフサリウム症およびスケドスポリウム症に対しても有効であることも示されている^{2,8)}。

VRCZ 製剤は経口薬と静注薬が開発され、経口薬のバイオアベイラビリティは 96% と高い。したがって、薬物動態に大きな影響を及ぼすことなく、静注薬から経口薬への切り替えが可能である。

わが国においては健康成人男性を対象に単回経口投与試験 (100, 200, 300, 400 mg)、反復経口投与試験 (1 回 200 または 300 mg, 1 日 2 回, 10 日間)、単回静脈内投与試験 (1.5,

3.0, 6.0 mg/kg)、反復静脈内投与試験 (1 回 3.0 または 4.0 mg/kg 1 日 2 回, 10 日間, 1 日目のみ 6.0 mg/kg 1 日 2 回) を実施し、本薬の薬物動態、安全性および忍容性を検討した。試験薬との因果関係を否定できない主な有害事象は、反復投与試験における頭痛および羞明等の視覚に関する事象であった。視覚に関する有害事象はいずれも投与開始から数日以内に発現し、一過性かつ可逆的であり、しかも重症度は軽度であった。また、肝機能検査値の上昇が反復経口投与試験において認められた。

以上の結果より、わが国における各種深在性真菌症に対する本薬の有用性が期待されたため、今回、深在性真菌症患者を対象に VRCZ (経口薬・静注薬) の有効性および安全性を検討する多施設共同・非対照試験として本試験を計画した。

なお、本試験の計画にあたり、健康被験者を対象とした試験の結果より、CYP2C19 の活性が低い poor metabolizer (PM) の患者では、VRCZ の血中濃度が上昇し、肝障害を起こす頻度が高くなる可能性が考えられた。したがって、本試験においては血漿中 VRCZ 濃度のモニタリングを行い、適切な投与量に調節してそのリスクを軽減するように投与方法を規定した。また、肝機能検査値を定期的にモニタリングし、肝障害の早期発見により減量または投与中止が可能となるように試験実施計画書を作成した。

本試験は現行のヘルシンキ宣言 (2000 年英国にて改訂) に

に基づき、薬事法第14条第3項、第80条の2に規定する基準、「医薬品の臨床試験の実施の基準の内容(1997年3月13日中央薬事審議会答申)および「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」薬務局長通知薬発第430号(1997年3月27日付)審査課長、安全課長通知薬審第445号、薬安第68号(1997年5月29日付)以下まとめてGCP)ならびに治験実施計画書を遵守して実施した。

I. 対象と方法

1. 参加施設および治験期間

治験は全国38施設において2000年3月から2002年10月までの期間に実施された。

2. 対象患者

対象患者は、臨床診断、内視鏡検査・画像診断(CT, X線検査等)、眼底検査、真菌学的検査、真菌遺伝子診断(PCR法)、血清学的検査等からカンジダ症(カンジダ血症、カンジダ性眼内炎、気管支・肺カンジダ症、カンジダ胸膜炎、食道カンジダ症、重症または難治性の尿路カンジダ症、カンジダ腹膜炎、カンジダ髄膜(脳)炎、カンジダ心内膜炎等)、アスペルギルス症(侵襲性肺アスペルギルス症、アスペルギルス胸膜炎、肺アスペルギローマ等)、クリプトコックス症(肺クリプトコックス症、クリプトコックス髄膜炎等)、その他の深在性真菌症(ムコール症を除く)等の深在性真菌症と診断された、もしくは深在性真菌症が強く疑われた20歳以上80歳未満の患者とした。

本治験の実施に先立ち本人もしくは本人の同意を得ることが不可能な場合(意識障害等)は、その代諾者から治験参加について自由意志による同意を文書で得た。

また、妊婦または妊娠している可能性のある患者、授乳期の患者、他の抗真菌薬により症状が改善しつつある患者、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の患者、VRCZに感受性を示さない真菌(ムコール属等)による深在性真菌症の患者、深在性真菌症・基礎疾患・合併症の程度がきわめて重篤で治験の安全な遂行または効果の妥当な判定が困難と考えられる患者、アゾール系抗真菌薬に対して、過敏症の既往症のある患者、肝機能検査において、AST, ALT, 総ビリルビンまたはALPが各施設の基準範囲上限の5倍以上の値を示す患者、血清クレアチニン値が2.5 mg/dL以上を示す患者(静注薬の場合のみ)、臨床的に意味のある低カリウム血症の患者、その他、治験責任(分担)医師が本治験に組み入れることを不適当と判断した患者等は対象から除外した。

3. 治験薬剤

治験薬剤としてVRCZ錠50mg(1錠中にVRCZ 50mgを含有するフィルムコーティング錠)、VRCZ錠200mg(1錠中にVRCZ 200mgを含有するフィルムコーティング錠)、VRCZ静注薬200mg/バイアル(1バイアル中にVRCZ 200mgおよびスルフォブチルエーテル β -シクロデキストリンナトリウム(sulphobutylether- β -

cyclodextrin: SBECD)を含有する凍結乾燥注射薬)を使用した。

4. 投与量、投与方法および投与期間

投与方法の概略をFig. 1に示した。

1) 経口療法

1日目の負荷投与は300mg 1日2回、2日目以降の維持投与は200mg 1日2回とした。3日目投与前の血漿中濃度に応じて5~7日目の投与量を調整し、200mg 1日2回の継続または150mg 1日2回に減量することとした。8日目以降はさらに血漿中濃度および有効性・安全性に応じて治験責任(分担)医師の判断で増減可能としたが、最高用量は300mg 1日2回までとした。体重が40kg未満の場合は1日目の負荷投与を150mg 1日2回、2日目以降の維持投与を100mg 1日2回とした。なお、食事摂取前後1時間は投与しないこととした。

2) 静注療法

1日目の負荷投与は6mg/kg 1日2回、2日目以降の維持投与は3mg/kg 1日2回または4mg/kg 1日2回(重篤な真菌症の場合)とした。4mg/kg 1日2回を投与された被験者については、3日目投与前の血漿中濃度に応じて5~7日目の投与量を調整し、4mg/kg 1日2回の継続または3mg/kg 1日2回に減量することとした。3mg/kg 1日2回を投与された被験者については投与量の調整を行わなかった。8日目以降はさらに血漿中濃度および有効性・安全性に応じて治験責任(分担)医師の判断で増減可能としたが、最高用量は4mg/kg 1日2回までとした。なお、投与速度は1時間に体重1kgあたり約3mgを投与することとした。

静注療法を少なくとも3日間行った後、治験責任医師により経口療法が可能と判断された被験者については、静注療法から経口療法への切り替え(スイッチ療法)が可能とした。その場合の経口投与は、静注療法時の3日目の血漿中VRCZ濃度に応じて、2.5 μ g/mL未満の場合は200mg 1日2回、2.5 μ g/mL以上の場合は150mg 1日2回とした。

3) 投与期間

有効性評価を行うため少なくとも3日間以上投与し、治験責任(分担)医師の判断により、疾患に応じて必要と考えられる期間継続した。ただし、最長12週間までとした。なお、治癒のため治験薬継続投与の必要がないと判断された場合は投与終了とした。

5. 併用薬および併用療法

1) 併用禁止薬

深在性真菌症に対するすべての抗真菌薬、領域を問わずすべての治験薬、VRCZの血漿中濃度を低下させる可能性がある薬剤(リファンピシン、カルバマゼピン、バルピツール酸誘導体、フェニトイン、ネビラピン、リファブチン、エファビレンツ)の併用は禁止とした。

また、安全性に対する配慮からVRCZとの併用により

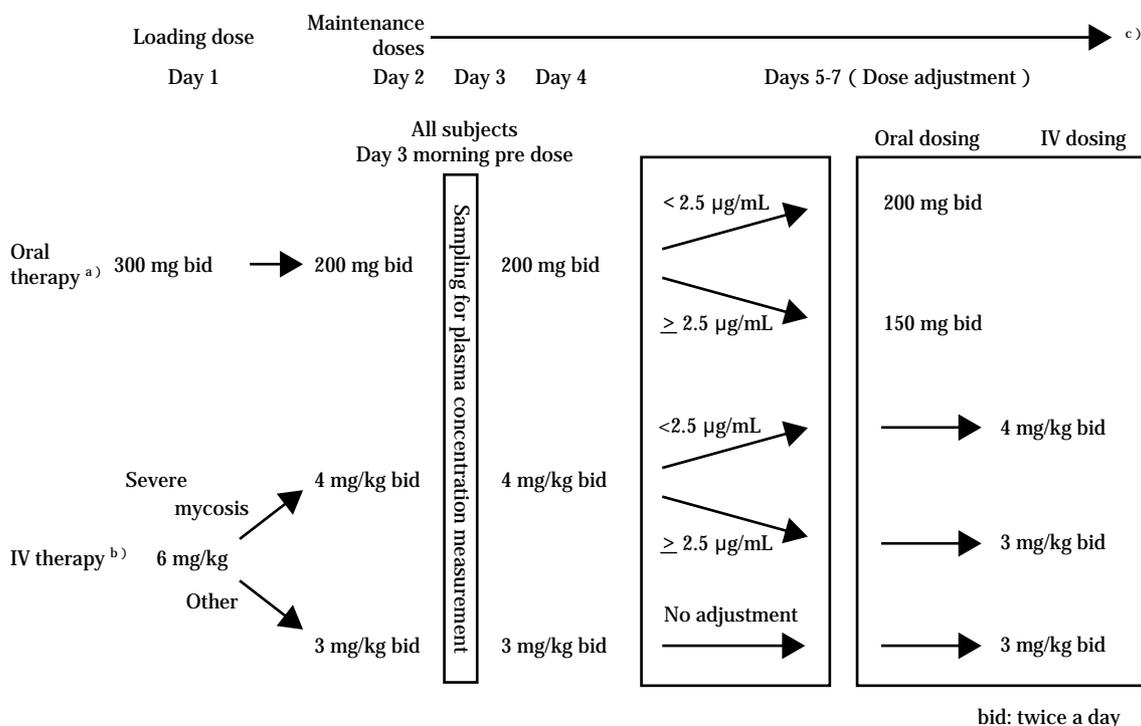


Fig. 1. Drug Administration

^aIn a subject weighing less than 40 kg, the Day 1 loading dose would be decreased to 150 mg twice a day, and the maintenance dose from Day 2 onward would be decreased to 100 mg twice a day. The oral formulation would not be administered within 1 hour before or after eating.

^bSubjects found capable by the investigator of receiving oral therapy following 3 days of intravenous therapy could be switched from intravenous to oral formulation (switch therapy). In such cases, the oral dosage would depend on the plasma concentration of voriconazole on Day 3 and, if the concentration was less than $2.5 \mu\text{g/mL}$, the dosage would be set at 200 mg twice a day, and if the concentration was equal to or greater than $2.5 \mu\text{g/mL}$, the dosage would be set at 150 mg twice a day. The administration speed of the intravenous formulation would be approximately 3 mg/kg per hour.

^cThe plasma voriconazole concentration is to be measured on Day 8, and if this concentration is $4.5 \mu\text{g/mL}$ or more, then liver function tests are to be done frequently. The dose may be adjusted at this duration of treatment, i. e. at least 3 days. Extension was determined by investigators to depend on severity. The maximum treatment was set at 12 weeks. Treatment was discontinued, if considered unnecessary.

心電図所見における QT 延長の可能性のある薬剤 (アステミゾール, テルフェナジン, シサプリド, ピモジド, キニジン), VRCZ との併用により血中濃度上昇および作用増強を来す可能性のある薬剤 (スルホニル尿素系血糖降下薬, 麦角アルカロイド類), フルコナゾール (アゾール系抗真菌薬) との併用により血中濃度上昇, 作用増強, および作用時間延長の報告がある薬剤 (トリアゾラム) の併用も禁止とした。

2) 併用注意薬

VRCZ との併用により VRCZ の血漿中濃度を上昇させる可能性のある薬剤 (オメプラゾール, リトナビル, メシル酸ネルフィナビル, メシル酸デラビルジン), VRCZ との併用により血中濃度上昇を来す可能性のある薬剤 (ワルファリンカリウム, シクロスポリン, タクロリムス水和物, ベンゾジアゼピン系薬剤, ジドブジン, スタチン系高脂血症薬, ピンカアルカロイド系抗癌薬) は安全性に対する配慮から併用に注意することとした。

3) 併用制限薬

G-CSF, M-CSF 製剤および副腎皮質ステロイド薬 (全身投与) は VRCZ の薬効評価に影響を及ぼすと考えられるが, VRCZ 投与開始前からの継続投与は可能とした。したがって, VRCZ 投与開始日以降に投与を開始しないこととした。

4) 併用可能薬・併用療法

基礎疾患の治療に必要な併用禁止・注意薬以外の薬剤を治験前から使用している場合には, そのまま継続してよいが, 治験終了までその内容を変更しないこととした。また, 投与期間中は治療のための外科的処置は避けることとした。

6. 観察, 検査項目および実施時期

1) 有効性の評価

有効性の評価は, 治験責任医師および医学専門家を中心としたデータレビュー委員会 (Data review committee: DRC) によりそれぞれ独立して行われた。DRC は, 有効

性評価への偏りを可能な限り排除することを目的として、治験実施計画書およびDRC総合効果判定基準等に基づき原因真菌および最終診断名の決定、総合効果判定ならびに有効性解析対象集団の決定を行った。

(1) 臨床症状の改善度の判定

各観察日(投与1, 2, 3, 4および8週後に実施)に治験薬投与開始前の臨床症状の観察結果と比較し、「改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の4段階で判定した。

(2) 内視鏡検査・画像診断(CT, X線検査等)の改善度の判定

各観察日(疾患の状態に応じて実施)に治験薬投与開始前の内視鏡検査・画像診断の結果と比較し、「改善」、「不変」、「悪化」、「評価対象外」、「判定不能」の5段階で判定した。なお、カンジダ性眼内炎については、眼底検査の結果(投与4および8週後に実施)により判定した。

(3) 真菌学的効果の判定

真菌学的検査用として採取できる検体(血液, 生検材料等)について、直接鏡検, 培養・定量培養, 病理組織学的検査を行い、可能な限り原因真菌の検出および分離・同定を行った。

各観察日(投与2, 4および8週後に直接鏡検, 培養・定量培養, 病理組織学的検査等を実施)に治験薬投与開始前の真菌学的検査結果と比較し、「消失」、「減少」、「不変」、「増加」、「判定不能」の5段階で判定した。

(4) 血清学的効果の判定

血清検体における真菌の抗原価(または抗体価)および菌体成分を測定した。

各観察日(投与1, 2, 3, 4および8週後に実施)に治験薬投与開始前の血清学的検査結果と比較し、「陰性化」、「改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の5段階で判定した。

(5) 総合効果の判定

投与終了時または中止時の臨床症状の改善度, 内視鏡検査・画像診断(CT, X線検査等)の改善度, 真菌学的効果, 血清学的効果に基づいて、総合効果を「有効」、「無効」、「判定不能」の3段階で判定した。

(6) 最終診断名

臨床症状, 内視鏡検査・画像診断, 眼底検査, 真菌学的検査, 真菌遺伝子診断(polymerase chain reaction; PCR)および血清学的検査の結果に基づいて、最終診断名を決定した。

(7) その他の測定・検査

真菌遺伝子診断(必要に応じて実施)は、PCR法により中央検査施設(東洋紡ジーンアナリシス, 帝京大学医真菌研究センター)にて行った。

血漿中VRCZ濃度(投与3日目朝投与前および投与1週後に実施, また必要に応じて投与2, 4, 6, 8, 10週後に実施)は、中央検査施設(株式会社ビー・エム・エル)にて、HPLC-UV法を用いて測定した(定量下限値, 10

ng/mL)。

CYP2C19遺伝子多型の解析は、スクリーニング時に採取した血液検体を用いて、中央検査施設(株式会社三菱化学ピーシーエル)にて行った。

2) 安全性の評価

有害事象および臨床検査値の解析および評価は、ファイザー社における安全性情報の標準的な収集, 解析ならびに報告の方法に関する規定に基づいて実施した。

(1) 有害事象

治験薬の投与開始から投与終了7日後までに新たに発現した事象, または投与前から認められ, 投与後に悪化した事象を、試験治療下の有害事象とした。すべての有害事象について、その内容, 程度, 発現日, 処置, 経過, 治験薬との因果関係を症例報告書に記載した。また, すべての有害事象発現例について追跡調査を行い, 重篤な有害事象に該当するか否かを判定した。重篤な有害事象が発現した場合は, 治験薬の投与あるいは因果関係にかかわらず, 適切な処置を行うこととした。

(2) 臨床検査

各観察日(投与1, 2, 3, 4, 6, 8および10週後に実施)に赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 白血球数, 白血球分画, 血小板数, 平均赤血球容積(MCV), AST, ALT, LDH, γ -GTP, ALP, 総ビリルビン, BUN, 血清クレアチニン, 血清電解質(Na, Cl, K), 総蛋白, アルブミン, CRP, 尿蛋白, 尿糖, 尿潜血の検査をすることとした。

治験中に発生したすべての臨床上問題となる検査値の異常については, それらが投与前値に復するか, 治験責任(分担)医師および治験依頼者が容認しうる程度まで復するか, あるいはその異常を説明しうる診断ができるまで, 適切な間隔で検査を繰り返した。

また, 妊娠の可能性のある女性もしくは閉経後2年以内の女性については妊娠検査を行うこととした。

(3) その他の安全性パラメータ

眼科的検査として視力検査, 視野検査および眼底検査を投与前, 投与4および8週後に行った。また, 不整脈のリスクを有すると判断された患者には, 静脈内投与の期間中, 心機能モニタリング(心電図)を行った。その他, 体温も測定した。

7. 統計解析

1) 目標症例数

目標症例数を100例(有効性評価対象例として60例以上)とした。

2) 有効性解析対象

以下の3集団を有効性解析対象集団とした。

(1) Full Analysis Set (FAS)

少なくとも1回の治験薬投与を受け, 投与後に少なくとも1回評価された症例。

(2) Modified Intent to Treat (MITT)

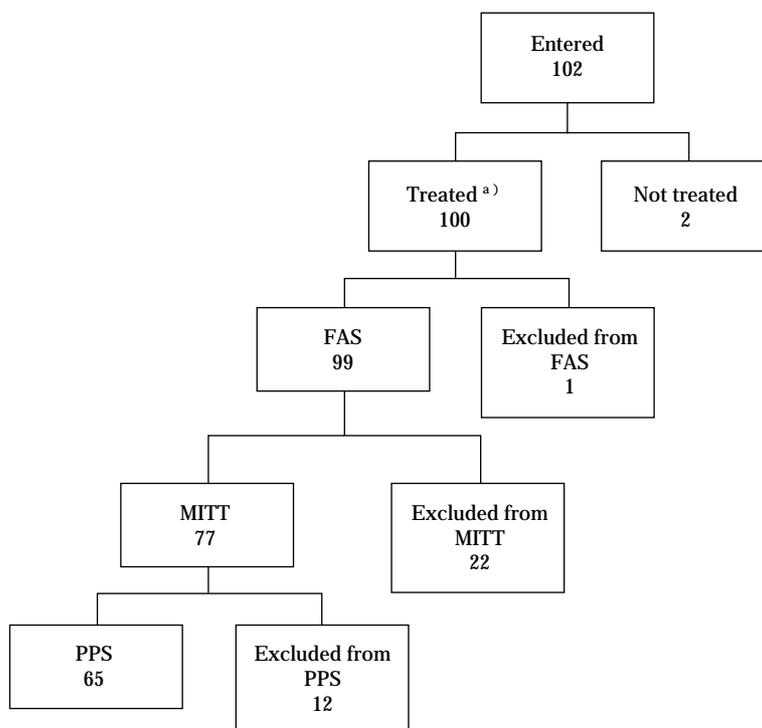


Fig. 2. Analyzed Population.

^aSafety evaluable population.

FAS: Full analysis set, MITT: Modified intent to treat, PPS: Per protocol set.

FAS 例のうちで深在性真菌症と診断された症例。

(3) Per Protocol Set (PPS)

MITT 例のなかで、次の条件に合致する症例：①対象患者の選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触せず、少なくとも3日間以上の治験薬投与がなされた、②評価に重大な影響を与える薬剤を併用していない、③主要評価項目（DRC 判定の総合効果）が「判定不能」ではない。

3) 安全性解析対象

少なくとも1回の治験薬投与を受けたすべての症例を安全性解析対象集団とした。

4) 有効性解析

(1) 主要な解析

主要な解析対象集団は PPS とし、主要評価項目は DRC による総合効果とした。

各判定区分の頻度を集計し、有効率を 95% 信頼区間と共に算出した。有効率は、PPS 全症例中の有効症例の比率とした。主要評価項目の解析は、有効性の各解析対象集団についても行うこととした。

(2) 副次的解析

治験責任（分担）医師による総合効果について、主要な解析と同様に解析した。症例構成および患者背景等を、頻度表および記述統計量を用いて要約した。

5) 安全性解析

安全性データ（有害事象、臨床検査値等）を臨床的見地から検討し、適切な記述統計量を用いて要約した。有

害事象および臨床検査値の異常変動については、発現例数および発現率を算出した。

II. 成 績

1. 症例の構成

1) 症例の内訳

有効性および安全性の解析対象集団の内訳を Fig. 2 に示した。

FAS 除外例の 3 例の内訳は、2 例が未投薬、1 例が投与後の評価なしであった。MITT 除外例の 22 例は、すべて深在性真菌症の確定診断が得られなかった症例であった。PPS 除外例 12 例の内訳は、総合効果判定不能 9 例、投与期間不足（3 日未満）2 例、除外基準抵触 1 例であった。

2) 患者背景

患者背景を Table 1 に示した。

被験者 100 例の内訳は男性 66 例、女性 34 例であった。平均年齢は 58.5 歳（範囲：21～77 歳）で、65 歳未満は 62 例、65 歳以上は 38 例であった。体重 40 kg 未満は 14 例、40 kg 以上は 86 例であった。

CYP2C19 遺伝子多型解析は、同種骨髄移植、同種末梢血幹細胞移植の既往があった 14 例を除外し、86 例について行った。その内訳は、extensive metabolizer (EM) 28 例 (32.6%)、heterozygous extensive metabolizer (HEM) 40 例 (46.5%)、poor metabolizer (PM) 18 例 (20.9%) であった。

Table 1. Patient Profiles

		Male (N = 66)	Female (N = 34)	Total (N = 100)
Age (years)	18-44	7	5	12
	45-64	34	16	50
	65 ≤	25	13	38
	Mean (SD)	58.7 (13.3)	58.1 (13.8)	58.5 (13.4)
	Range	21-77	33-76	21-77
Weight (kg)	< 40	6	8	14
	40	60	26	86
	Mean (SD)	55.3 (11.4)	48.0 (8.2)	
	Range	34.0-79.5	32.0-65.7	
	Height (cm)	Mean (SD)	167.1 (7.0)	152.6 (7.5)
	Range	150.0-181.0	137.0-170.0	

() %; SD: Standard deviation.

Table 2. Global Efficacy by Diagnosis (PPS)

Diagnosis ^{a)}		Global Response ^{a)}	Effective	Ineffective	Efficacy (%)
Aspergillosis	Pulmonary Aspergilloma		14	4	14/18 (77.8)
	Aspergillus Pyothorax		1	0	1/1
	Chronic Necrotizing Pulmonary Aspergillosis		3	2	3/5
	Disseminated Aspergillosis		0	1	0/1
	Invasive Pulmonary Aspergillosis		10	6	10/16 (62.5)
	Subtotal		28	13	28/41 (68.3)
Candidiasis	Bronchial/Pulmonary Candidiasis		1	0	1/1
	Candidal Peritonitis		4	0	4/4
	Candidemia		1	1	1/2
	Esophageal Candidiasis		5	0	5/5
	Subtotal		11	1	11/12 (91.7)
Cryptococcosis	Cryptococcal Meningitis		1	0	1/1
	Pulmonary Cryptococcosis		7	0	7/7 (100)
	Subtotal		8	0	8/8 (100)
Others	Fungal Lung Cyst Infection		1	0	1/1
	Mycotic Endophthalmitis		1	0	1/1
	Peritonitis due to <i>Pithomyces</i> sp. and <i>Bipolaris</i> sp.		1	0	1/1
	Systemic <i>Fusarium solani</i> Infection		0	1	0/1
	Subtotal		3	1	3/4
Total			50	15	50/65 (76.9)

^{a)} Diagnosis and global response are DRC assessments.

PPS: Per protocol set.

有効性の解析対象集団 (FAS, MITT, PPS) および安全性の解析対象集団において, CYP2C19 の遺伝子多型の割合は各集団とも同様であった。

100 例中 94 例が基礎疾患を有しており, その内訳は同種骨髄移植 5 例, 同種末梢血幹細胞移植 2 例, その他の血液疾患 (急性骨髄性白血病, 急性リンパ性白血病等) 81 例, HIV/AIDS 2 例, 固形癌 6 例, 高用量副腎皮質ステロイド療法・免疫抑制療法 14 例, その他 (陳旧性肺結核, 糖尿病等) 34 例であった。

3) 診断名と原因真菌

(1) 診断名 (DRC 判定)

100 例中 78 例 (MITT 77 例 + FAS 除外例のうち 1

例) が深在性真菌症の確定診断がなされた。残り 22 例のうち 21 例は深在性真菌症の疑いと診断され, 1 例は細菌性肺炎と診断された。

(2) 原因真菌 (DRC 判定)

深在性真菌症の確定診断が行われた症例 78 例 (MITT 77 例 + FAS 除外例のうち 1 例) において, 真菌学的検査, 血液学的検査および PCR 法の結果に基づき, 原因真菌を判定した。

主な真菌は *Aspergillus* spp. が 33 例, *Aspergillus fumigatus* が 16 例, *Cryptococcus neoformans* が 7 例, *Candida albicans* が 6 例であった。また, 稀な真菌として *Fusarium solani* が 1 例に認められた。

Table 3. Global Efficacy by Pathogen (PPS)

Etiologic Fungus ^{a)}		Global Response ^{a)}		
		Effective	Ineffective	Efficacy (%)
<i>Aspergillus</i> spp.	<i>A. fumigatus</i>	10	2	10/12 (83.3)
	<i>A. niger</i>	1	1	1/2
	<i>Aspergillus</i> sp.	17	10	17/27 (63.0)
<i>Candida</i> spp.	<i>C. albicans</i> ^{b)}	5	0	5/5
	<i>C. glabrata</i> ^{b)}	4	0	4/4
	<i>C. guilliermondii</i>	1	0	1/1
	<i>C. krusei</i>	0	1	0/1
	<i>C. tropicalis</i>	1	0	1/1
	<i>Candida</i> sp.	1	0	1/1
<i>Cryptococcus</i> spp.	<i>C. neoformans</i>	7	0	7/7 (100)
	<i>Cryptococcus</i> sp.	1	0	1/1
Others	<i>Fusarium solani</i>	0	1	0/1
	<i>Pithomyces</i> sp. and <i>Bipolaris</i> sp.	1	0	1/1
	Filamentous fungi ^{c)}	1	0	1/1
	Fungus ^{d)}	1	0	1/1

^{a)} Etiologic fungus and global response are DRC assessments.

^{b)} Includes 1 case with a mixed infection of *C. albicans* and *C. glabrata*.

^{c)} 1 case with confirmed diagnosis of fungal lung cyst infection by DRC.

^{d)} 1 case with confirmed diagnosis of mycotic endophthalmitis by DRC.

PPS: Per protocol set, DRC: Data review committee.

Table 4. Global Efficacy by Primary Therapy and Salvage Therapy (PPS)

Diagnosis ^{a)}	Global Response ^{a)}		Effective	Ineffective	Efficacy (%)
	Primary/Salvage				
Aspergillosis	Primary	15	3	15/18 (83.3)	
	Salvage	13	10	13/23 (56.5)	
Candidiasis	Primary	7	0	7/7 (100)	
	Salvage	4	1	4/5	
Cryptococcosis	Primary	6	0	6/6 (100)	
	Salvage	2	0	2/2	
Others ^{b)}	Primary	3	0	3/3	
	Salvage	0	1	0/1	
Total	Primary	31	3	31/34 (91.2)	
	Salvage	19	12	19/31 (61.3)	

^{a)} Diagnosis and global response are DRC assessments.

^{b)} Fungal infections: lung cyst, mycotic endophthalmitis, Peritonitis due to *Pithomyces* sp. and *Bipolaris* sp., Systemic *Fusarium solani*.

PPS: Per protocol set.

2. 有効性の評価

1) 主要評価項目

(1) 総合効果 (DRC 判定)

最終診断別総合効果有効率 (PPS を対象) を Table 2 に示した。

アスペルギルス症における総合効果有効率は 68.3% (28/41) であり, カンジダ症 91.7% (11/12), クリプトコックス症 100% (8/8) であった。その他, 肺のう胞内真菌感染症, 真菌性眼内炎, *Pithomyces* sp. と *Bipolaris* sp. による腹膜炎各 1 例がいずれも有効と判定され, 全体の有効率は 76.9% (50/65) であった。なお, MITT およ

び FAS における総合効果有効率は, それぞれ 64.9% (50/77), 57.6% (57/99) であった。

(2) 原因真菌別総合効果 (DRC 判定)

原因真菌別総合効果有効率 (PPS を対象) を Table 3 に示した。

原因真菌が *A. fumigatus* の症例で 83.3% (10/12), *Aspergillus* spp. で 63.0% (17/27), *Aspergillus niger* で 2 例中 1 例が, おのおの「有効」と判定された。また *C. albicans* の症例では 5 例 (*C. albicans* および *C. glabrata* の混合感染例 1 例を含む) 全例, *C. neoformans* でも 7 例全例がいずれも「有効」と判定された。フルコナゾール

Table 5. Global Efficacy by Diagnosis (PPS)

Diagnosis ^{a)}		Global Response ^{a)}			Efficacy (%)
		Effective	Ineffective	Indeterminate	
Aspergillosis	Pulmonary Aspergilloma	13	4	0	13/17 (76.5)
	Pulmonary Aspergillosis	1	0	0	1/1
	Aspergillus Pyothorax	1	0	0	1/1
	Aspergillus Brain Abscess and Aspergillus Subcutaneous Abscess	0	1	0	0/1
	Chronic Necrotizing Pulmonary Aspergillosis	3	0	1	3/4
	Invasive Pulmonary Aspergillosis	11	5	0	11/16 (68.8)
	Subtotal	29	10	1	29/40 (72.5)
Candidiasis	Candidal Peritonitis	4	0	0	4/4
	Candidemia	1	1	0	1/2
	Bronchial/Pulmonary Candidiasis	1	0	0	1/1
	Esophageal Candidiasis	5	0	0	5/5
	Subtotal	11	1	0	11/12 (91.7)
Cryptococcosis	Cryptococcal Meningitis	1	0	0	1/1
	Pulmonary Cryptococcosis	7	0	0	7/7 (100)
	Subtotal	8	0	0	8/8 (100)
Others	Mycotic Endophthalmitis	1	0	0	1/1
	Peritonitis due to <i>Pithomyces</i> sp. and <i>Bipolaris</i> sp.	1	0	0	1/1
	Systemic <i>Fusarium Solani</i> Infection	0	1	0	0/1
	Subtotal	2	1	0	2/3
Total		50	12	1	50/63 (79.4)

^{a)} Diagnosis and global response are investigator assessments.

PPS: Per protocol set.

Table 6. Improvement in Endoscopic and Image Findings at EOT (PPS)

Diagnosis ^{a)}	Improvement ^{a)}				Exclusion from Evaluation	Improvement ^{b)} (%)
	Improved	Unchanged	Worsened	Indeterminate		
Aspergillosis	22	16	1	1	0	22/39 (56.4)
Candidiasis	6	0	0	0	6	6/6 (100)
Cryptococcosis	7	0	0	1	0	7/7 (100)
Others	1	0	0	0	2	1/1
Total	36	16	1	2	8	36/53 (67.9)

^{a)} Diagnosis and improvement are investigator assessments.

^{b)} Calculated without indeterminate and exclusion from evaluation cases.

EOT: End of treatment, PPS: Per protocol set.

(FLCZ) に対して低感受性あるいは非感受性とされている *C. glabrata* および *C. krusei* によるカンジダ症については, *C. glabrata* の 4 例中 4 例(*C. albicans* および *C. glabrata* の混合感染例 1 例を含む) が「有効」, *C. krusei* の 1 例が「無効」と判定された。

(3) 一次治療・救済治療別総合効果 (DRC 判定)

VRCZ 投与開始前の 72 時間以内に抗真菌薬による治療を受けていない場合 (一次治療) と, 抗真菌薬治療を受けているが, 改善が認められないかあるいは副作用で投与が継続できないために治験に組み入れた場合 (救済治療), の総合効果有効率 (PPS を対象) を Table 4 に示した。

VRCZ を一次治療として投与した時の有効率は 91.2% (31/34), 救済治療では 61.3% (19/31) であり, VRCZ は救済治療においても有効性が認められた。

2) 副次的評価項目

(1) 総合効果 (医師判定)

最終診断別総合効果有効率 (PPS を対象) を Table 5 に示した。

アスペルギルス症における総合効果有効率は 72.5% (29/40) であり, カンジダ症では 91.7% (11/12), クリプトコックス症では 100% (8/8) であった。

(2) 内視鏡検査・画像診断の改善度 (医師判定)

投与終了時の内視鏡検査・画像診断の改善度 (PPS

Table 7. Improvement in Clinical Symptoms at EOT (PPS)

Diagnosis ^{a)}	Improvement ^{a)}	Improved	Unchanged	Worsened	Indeterminate	Improvement ^{b)} (%)
Aspergillosis		25	8	3	4	25/36 (69.4)
Candidiasis		10	0	1	1	10/11 (90.9)
Cryptococcosis		4	0	0	4	4/4
Others		2	1	0	0	2/3
Total		41	9	4	9	41/54 (75.9)

^{a)} Diagnosis and improvement are investigator assessments.

^{b)} Calculated without indeterminate cases.

EOT: End of treatment, PPS: Per protocol set.

Table 8. Mycological Efficacy at EOT (PPS)

Diagnosis ^{a)}	Mycological Efficacy ^{a)}	Resolved	Decreased	Unchanged	Increased	Indeterminate	Resolution ^{b)} (%)
Aspergillosis		8	0	4	0	28	8/12 (66.7)
Candidiasis		11	0	1	0	0	11/12 (91.7)
Cryptococcosis		1	0	0	0	7	1/1
Others		2	0	0	0	1	2/2
Total		22	0	5	0	36	22/27 (81.5)

^{a)} Diagnosis and mycological efficacy are investigator assessments.

^{b)} Calculated without indeterminate cases.

EOT: End of treatment, PPS: Per protocol set.

を対象)を Table 6 に示した。

アスペルギルス症では 39 例中 22 例(56.4%)が、カンジダ症では 6 例中 6 例(100%)が、クリプトコックス症では 7 例中 7 例(100%)が、おのおの「改善」と判定された。

(3) 臨床症状改善度 (医師判定)

投与終了時の臨床症状改善度 (PPS を対象) を Table 7 に示した。

アスペルギルス症では 36 例中 25 例(69.4%)が、カンジダ症では 11 例中 10 例(90.9%)が、クリプトコックス症では 4 例中 4 例が、おのおの「改善」と判定された。

(4) 真菌学的効果 (医師判定)

投与終了時の真菌学的効果 (PPS を対象) を Table 8 に示した。

アスペルギルス症では 12 例中 8 例(66.7%)が、カンジダ症では 12 例中 11 例(91.7%)が、クリプトコックス症では 1 例中 1 例が、おのおの「消失」と判定された。

(5) 原因真菌別真菌消失率 (DRC 判定)

原因真菌別真菌消失率(PPS を対象) を Table 9 に示した。

アスペルギルス属全体の消失率は 69.2%(9/13) , カンジダ属全体では 91.7%(11/12) であった。菌種別では、原因真菌が *A. fumigatus* の症例で 9 例中 6 例(66.7%)が、*C. albicans* の症例で 5 例中 5 例が、*C. glabrata* の症例で 4 例中 4 例が「消失」と判定された。

また、稀な真菌である *F. solani* の症例 1 例は「消失」と判定された。

(6) 血清学的効果 (医師判定)

投与終了時の血清学的効果を Table 10 に示した。

アスペルギルス症では 32 例中 4 例(12.5%)が、カンジダ症では 7 例中 2 例(28.6%)が、クリプトコックス症では 7 例中 1 例(14.3%)が、おのおの「陰性化」と判定された。

3. 有害事象 (試験治療下で発現した有害事象)

安全性評価対象症例 100 例でみられた有害事象を Table 11 に示した。

試験薬との因果関係を問わない有害事象は、100 例中 99 例(99.0%)に 686 件認められた。主な有害事象は、羞明(26.0%)、視覚障害(24.0%)、発熱(18.0%)、頭痛(18.0%)、嘔吐(17.0%)、 γ -GTP 増加(12.0%)および便秘(10.0%)であった。

因果関係を否定できない有害事象は、100 例中 78 例(78.0%)に 262 件認められ、主な内訳は、羞明(25.0%)、視覚障害(24.0%)、嘔吐(8.0%)、肝機能異常(8.0%)、頭痛(8.0%)および γ -GTP 増加(7.0%)であった。

試験薬との因果関係を否定できない有害事象の重症度は、ほとんどが軽度または中等度であり、重度の有害事象は 9 例に 12 件認められた。いずれの有害事象も、死亡または合併症、もしくはその後の処置により転帰を確認できなかったものを除き、消失または容認しうる程度ま

Table 9. Mycological Eradication by Pathogen (PPS)

Pathogen ^{a)}		Mycological Efficacy ^{a)}			Total	Resolution Rate ^{b)} (%)
		Resolved	Unchanged	Indeterminate		
Aspergillus spp.	<i>A. fumigatus</i>	6	3	3	12	6/9 (66.7)
	<i>A. niger</i>	1	0	1	2	1/1
	<i>Aspergillus</i> sp.	2	1	6	9	2/3
	Subtotal	9	4	10	23	9/13 (69.2)
Candida spp.	<i>C. albicans</i> ^{c)}	5	0	0	5	5/5
	<i>C. glabrata</i> ^{c)}	4	0	0	4	4/4
	<i>C. tropicalis</i>	1	0	0	1	1/1
	<i>C. guilliermondii</i>	1	0	0	1	1/1
	<i>C. krusei</i>	0	1	0	1	0/1
	<i>Candida</i> sp.	1	0	0	1	1/1
Subtotal	11	1	0	12	11/12 (91.7)	
Cryptococcus spp.	<i>C. neoformans</i>	0	1	6	7	0/1
	Subtotal	0	1	6	7	0/1
Others	<i>Fusarium solani</i>	1	0	0	1	1/1
	<i>Pithomyces</i> sp. and <i>Bipolaris</i> . sp.	1	0	0	1	1/1
	Filamentous fungi	0	0	1	1	
	Subtotal	2	0	1	3	2/2
Total		22	6	17	45	22/28 (78.6)

a) Mycological efficacy and pathogen are DRC assessments.

b) Calculated without indeterminate cases.

c) Includes 1 case with a mixed infection of *C. albicans* and *C. glabrata*.

PPS: Per protocol set.

Table 10. Serological Efficacy at EOT (PPS)

Diagnosis ^{a)}	Serological Efficacy ^{a)}	Became Negative	Improved	Unchanged	Worsened	Indeterminate	Becoming Negative ^{b)} (%)
Aspergillosis		4	10	15	3	8	4/32 (12.5)
Candidiasis		2	3	1	1	5	2/7 (28.6)
Cryptococcosis		1	6	0	0	1	1/7 (14.3)
Others		0	1	2	0	0	0/3
Total		7	20	18	4	14	7/49 (14.3)

a) Serological efficacy and diagnosis are investigator assessments.

b) Calculated without indeterminate cases.

EOT: End of treatment, PPS: Per protocol set.

で回復した。

治験薬との因果関係を否定できない有害事象（有害事象として報告された臨床検査値異常も含む）による中止例は14例（14.0%）であり，そのうち2例以上に認められたものは肝機能異常（3例）および嘔吐（2例）であった。また有害事象（治験薬との因果関係を否定できない）による減量例は13例（13.0%）であり，そのうち2例以上に認められたものは γ -GTP増加（3例），肝障害（2例），肝機能検査異常（2例），ALT増加（2例）およびAST増加（2例）であった。重篤な有害事象は100例中38例（うち20例は死亡例）で報告され，そのうち3例は重篤な有害事象発現の原因として治験薬が最も可能性が高いと判断されたが，2例は投与中止後回復し，1例はその後の処置（抗癌化学療法の開始）のために転帰が確認で

きなかった。なお，死亡例では，死因とされた有害事象の原因が治験薬にある可能性が最も高いと判断された症例はなかった。

治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現頻度は，経口療法 80.3% (49/61)，静注療法 72.2% (13/18)，スイッチ療法 76.2% (16/21)，といずれの投与経路でも同様であった。

VRCZの主要代謝酵素であるCYP2C19の遺伝子多型別の有害事象発現頻度をTable 12にまとめた。治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現率は，EM群 96.4% (27/28)，HEM群 100% (40/40)，PM群 100% (18/18)と，いずれの遺伝子型においても同様であった。しかしながら，治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現率は，EM群 60.7% (17/28)，HEM群 80.0%

Table 11. Adverse Events^{a)}

Adverse Events (AEs) (MedDRA: SOC, PT)		All Causality	Treatment-related
Number of subjects evaluated for AEs		100	
Number of subjects with AEs (%)		99 (99.0)	78 (78.0)
Number of AEs		686	262
Number of discontinuations due to AEs (%)		34 (34.0)	14 (14.0)
Cardiac disorders	Palpitations	7 (7.0)	2 (2.0)
	Ventricular extrasystoles	5 (5.0)	1 (1.0)
Eye disorders	Vision blurred	6 (6.0)	5 (5.0)
	Retinal hemorrhage	8 (8.0)	4 (4.0)
	Visual disturbance	24 (24.0)	24 (24.0)
	Photophobia	26 (26.0)	25 (25.0)
Gastrointestinal disorders	Constipation	10 (10.0)	1 (1.0)
	Diarrhea	9 (9.0)	1 (1.0)
	Nausea	9 (9.0)	5 (5.0)
	Vomiting	17 (17.0)	8 (8.0)
	Retching	5 (5.0)	3 (3.0)
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	18 (18.0)	2 (2.0)
	Malaise	8 (8.0)	3 (3.0)
	Edema peripheral	5 (5.0)	3 (3.0)
	Chest pain	7 (7.0)	1 (1.0)
Hepatobiliary disorders	Hepatic disorder	5 (5.0)	5 (5.0)
	Hepatic function abnormal	8 (8.0)	8 (8.0)
Infections	Sepsis	5 (5.0)	0
	Pneumonia aggravated	5 (5.0)	0
Investigations	Blood ALP NOS increased	7 (7.0)	5 (5.0)
	Liver function tests abnormal	5 (5.0)	4 (4.0)
	AST increased	5 (5.0)	4 (4.0)
	Blood pressure decreased	5 (5.0)	2 (2.0)
	-GTP increased	12 (12.0)	7 (7.0)
	Sputum	5 (5.0)	0
Metabolic and nutrition disorders	Hypokalemia	5 (5.0)	1 (1.0)
	Hyperkalemia	5 (5.0)	1 (1.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Back pain	6 (6.0)	1 (1.0)
Nervous system disorders	Headache	18 (18.0)	8 (8.0)
Psychiatric disorders	Insomnia	5 (5.0)	3 (3.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	5 (5.0)	0
	Hemoptysis	7 (7.0)	1 (1.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Erythema	6 (6.0)	2 (2.0)
	Rash	6 (6.0)	1 (1.0)

^{a)} Observed in at least 5%.

SOC: System organ class, PT: Preferred term.

Table 12. Summary of Adverse Events by CYP2C19 Genotype^{a)}

Number of Cases With Adverse Events, by CYP2C19 Genotype	EM (N = 28)		HEM (N = 40)		PM (N = 18)	
	All Causalities	Treatment-Related	All Causalities	Treatment-Related	All Causalities	Treatment-Related
Number of adverse events	142	63	285	87	122	67
Number of cases with adverse events (%)	27 (96.4)	17 (60.7)	40 (100)	32 (80.0)	18 (100)	17 (94.4)
Serious adverse events (%)	8 (28.6)	0	16 (40.0)	2 (5.0)	4 (22.2)	1 (5.6)
Severe adverse events (%)	9 (32.1)	1 (3.6)	14 (35.0)	3 (7.5)	6 (33.3)	4 (22.2)
Discontinuations due to adverse events (%)	8 (28.6)	2 (7.1)	14 (35.0)	6 (15.0)	7 (38.9)	4 (22.2)

^{a)} 14 cases excluded from analysis, because they had undergone allogeneic bone marrow transplantation or allogeneic peripheral blood stem cell transplantation.

EM: extensive metabolizer, HEM: heterozygous extensive metabolizer, PM: poor metabolizer.

Table 13. Incidence of Laboratory Test Abnormalities^{a)}

Test Parameter	Direction of Abnormality	Baseline Within Reference Range n/N (%)	Baseline Outside Reference Range n/N (%)
Hemoglobin	Decreased	1/18 (5.6)	13/82 (15.9)
Hematocrit	Decreased	1/26 (3.8)	9/74 (12.2)
RBC	Decreased	1/24 (4.2)	11/76 (14.5)
Platelet count	Decreased	4/49 (8.2)	20/51 (39.2)
WBC	Decreased	8/63 (12.7)	11/37 (29.7)
Lymphocytes (%)	Decreased	16/44 (36.4)	25/59 (42.4)
	Increased	6/44 (13.6)	2/59 (3.4)
Neutrophils (%)	Decreased	9/55 (16.4)	3/48 (6.3)
	Increased	8/55 (14.5)	1/48 (2.1)
Eosinophils (%)	Increased	13/90 (14.4)	3/9 (33.3)
Monocytes (%)	Increased	18/76 (23.7)	7/23 (30.4)
Total bilirubin	Increased	6/90 (6.7)	3/10 (30.0)
AST	Increased	4/79 (5.1)	8/21 (38.1)
ALT	Increased	3/70 (4.3)	7/30 (23.3)
-GTP	Increased	8/59 (13.6)	20/39 (51.3)
LDH	Increased	1/67 (1.5)	7/33 (21.2)
ALP	Increased	0/71 (0)	9/28 (32.1)
Albumin	Decreased	0/25 (0)	10/73 (13.7)
BUN	Increased	7/68 (10.3)	15/32 (46.9)
Creatinine	Increased	3/78 (3.8)	8/22 (36.4)
K	Increased	12/78 (15.4)	2/22 (9.1)
Urinary glucose (qualitative)	Positive	12/94 (12.8)	0/4 (0)
Urinary protein (qualitative)	Positive	8/95 (8.4)	2/3 (66.7)
Urinary occult blood (qualitative)	Positive	20/80 (25.0)	15/18 (83.3)

^{a)}Parameters and incidence of abnormalities which are at least 10% shown. CRP was excluded from this table because it was not a safety endpoint.

(32/40), PM 群 94.4% (17/18), の順に高くなった。

4. 臨床検査値異常

安全性 (臨床検査値) 評価対象例 100 例における臨床検査値異常の発現頻度を Table 13 に示した。発現頻度が 20% を超えた項目は、ベースラインが基準範囲内の場合ではリンパ球減少, 単球増加, および尿潜血陽性のみであった。しかしベースラインが基準範囲外の場合には, 血小板数減少, 白血球減少, リンパ球減少, 好酸球増加, 単球増加, 総ビリルビン増加, AST 増加, ALT 増加, γ -GTP 増加, LDH 増加, ALP 増加, BUN 増加, クレアチニン増加, 尿蛋白陽性, 尿潜血陽性で, 特に肝機能検査値の異常変動が多かった。

5. 血漿中 VRCZ 濃度

1) CRP2C19 遺伝子多型別血漿中濃度

VRCZ 投与第 3 日目における CYP2C19 遺伝子多型別トラフ血漿中濃度を Fig. 3 に示した。PM 群における血漿中 VRCZ 濃度の中央値は EM 群および HEM 群におけるよりも高かったが, 同一群内の個人間のばらつきが大きく, 3 群間に明らかな差はみられなかった。

2) 血漿中濃度と肝関連有害事象の発現率との関係

因果関係を否定できない肝関連有害事象の発現率と, 第 8 日目のトラフ血漿中濃度との関係を Fig. 4 に示した。血漿中 VRCZ 濃度は有害事象の発現率との相関関係はみられなかった。

3) 血漿中濃度と有効性

総合効果 (有効/無効) と第 8 日目のトラフ血漿中 VRCZ 濃度の関係を Fig. 5 に示した。有効群と無効群の血漿中濃度の分布の重なりは大きく, 各症例での有効あるいは無効を予測する血漿中濃度の閾値は認められなかった。

III. 考 察

深在性真菌症は多くの場合, 生命予後に影響する重篤な疾患である。1990 年代以降, 深在性真菌症の治療は改善されてきてはいるものの, 広い抗菌スペクトルを有する深在性真菌症治療薬の数は未だに限られており, それらの薬剤は有効性, 安全性, 利便性 (剤型) の観点から必ずしも医療上の必要性を十分に満たしているとはいえない。さらに, 今日の医療の高度化により, 全身状態の不良な患者の生存期間は延長する傾向にあり, その結果, 重症または難治性の深在性真菌症を発症して死亡にいた

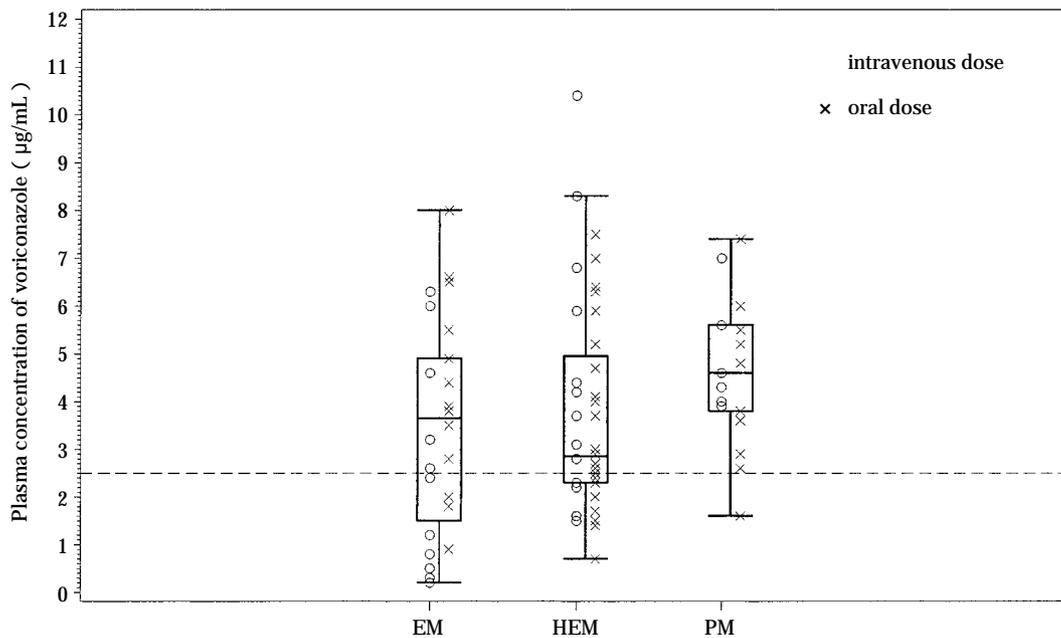


Fig. 3. Blood Trough Concentrations on Day 3 by CYP2C19 Genotype.

Box and whisker plot: Horizontal lines at the bottom, center and top of the box indicate the 25th percentile, 50th percentile (median), and 75th percentile. Vertical lines (whiskers) are drawn from both ends of the box to the remotest points within the range 1.5 times quartile deviation (interval between 25th percentile and 75th percentiles)

EM: extensive metabolizer, HEM: heterozygous extensive metabolizer, PM: poor metabolizer.

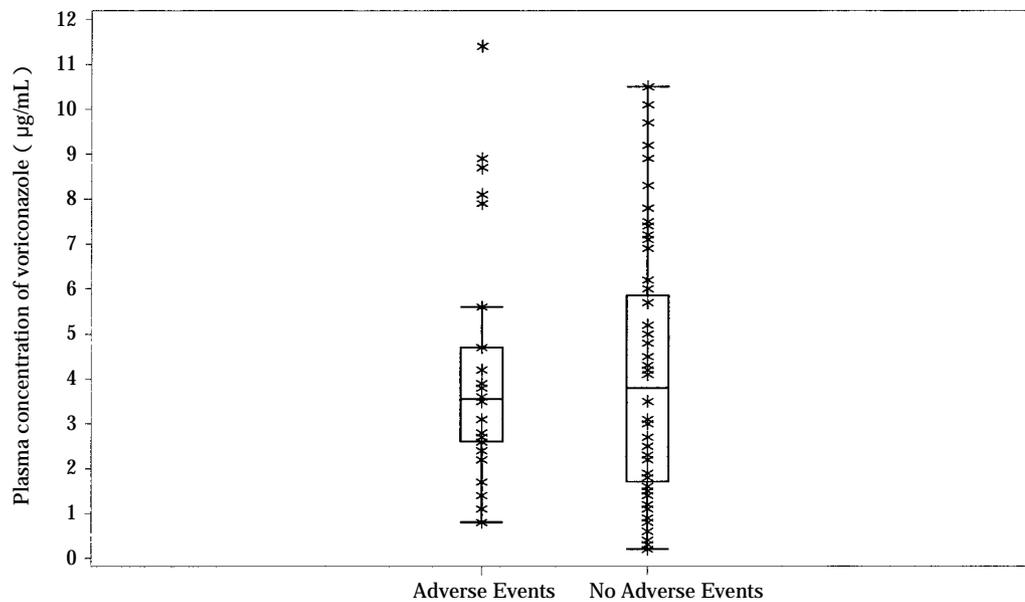


Fig. 4. Relationship Between Day 8 Blood Trough Concentration and Occurrence of Treatment-Related Adverse Events Related to Liver.

Box and whisker plot: Horizontal lines at the bottom, center and top of the box indicate the 25th percentile, 50th percentile (median) and 75th percentile. Vertical lines (whiskers) are drawn from both ends of the box to the remotest points within the range 1.5 times quartile deviation (interval between 25th and 75th percentiles)

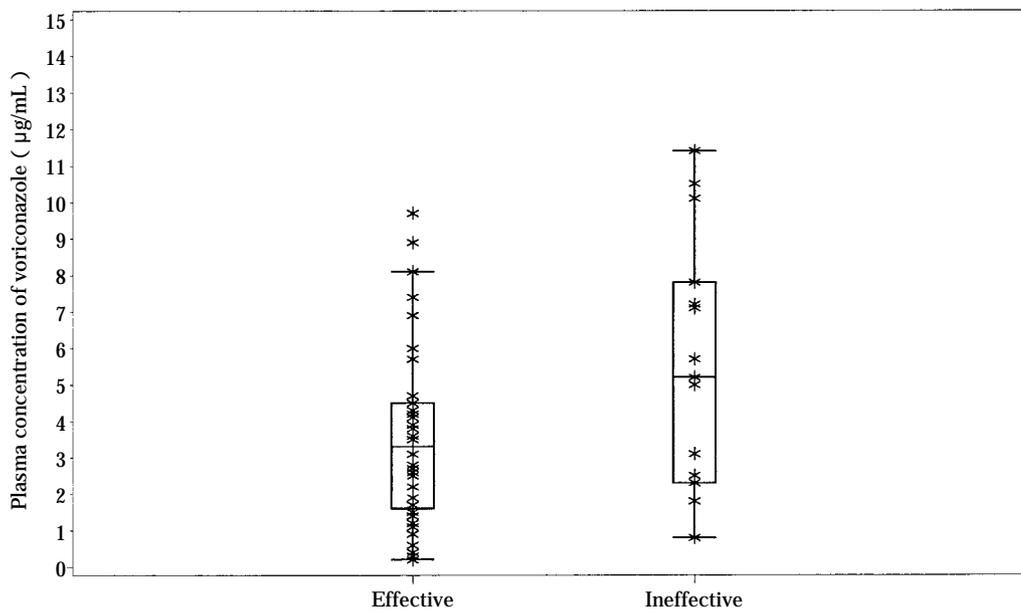


Fig. 5. Blood Trough Concentration on Day 8 by Efficacy (DRC judgment; subject PPS)

DRC: Data review committee, PPS: Per protocol set.

Box and whisker plot: Horizontal lines at the bottom, center, and top of the box indicate the 25th percentile, 50th percentile(median) and 75th percentile. Vertical lines(whiskers)are drawn from both ends of the box to the remotest points within the range 1.5 times quartile deviation(interval between 25th and 75th percentiles)

るリスクをもつ患者数は増加している⁹⁾。

VRCZはカンジダ属やクリプトコックス属を中心とする酵母菌のみならず、今日大きな問題となっているアスペルギルス属を含む糸状菌に対しても抗真菌活性を示す。また、FLCZ非感受性あるいは低感受性である *C. glabrata* や *C. krusei* に対しても抗真菌活性を示し、スケスポリウム属やフサリウム属の糸状菌に対する抗真菌活性も有する^{1,2)}。

海外においてはすでに、深在性真菌症患者を対象とした多くの臨床試験が行われ、本薬の各種真菌感染症の治療における有用性が確認されている⁵⁻⁸⁾。

今回、わが国においてカンジダ症、アスペルギルス症、クリプトコックス症およびその他の深在性真菌症(ムーコル症を除く)を対象に本薬の有効性および安全性について検討した。

有効性評価対象例(PPS)65例における総合効果の有効率は、アスペルギルス症 68.3%(28/41)、カンジダ症 91.7%(11/12)、クリプトコックス症 100%(8/8)であった。その他、肺のう胞内真菌感染症、真菌性眼内炎、*Pithomyces* sp.と *Bipolaris* sp.による腹膜炎各1例のいずれもが有効と判定された。

アスペルギルス症の有効率は、肺アスペルギローマ 77.8%(14/18)、侵襲性肺アスペルギルス症 62.5%(10/16)であった。また、慢性壊死性肺アスペルギルス症およびアスペルギルス膿胸において、それぞれ5例中3例、1例中1例が有効であった。侵襲性アスペルギルス症に

対するVRCZの優れた治療効果は、Herbrechtらによる本症を対象としたAMPH-Bとの無作為化比較試験からも示されている⁷⁾。彼らは、12週目の総合効果における有効率がVRCZ群(52.8%)がAMPH-B群(31.6%)より統計的に有意に高く、また12週目のVRCZ群の生存率(70.8%)もAMPH-B群(57.9%)より有意に高かったと報告している⁷⁾。

また本試験において、VRCZがカンジダ症およびクリプトコックス症に対しても、優れた治療効果を示すことが確認された。両真菌症に対するVRCZの疾患別効果は、食道カンジダ症で5例中5例、カンジダ腹膜炎で4例中4例、カンジダ血症で2例中1例、気管支・肺カンジダ症で1例中1例、肺クリプトコックス症で7例中7例、クリプトコックス髄膜炎において1例中1例で幅広く有効であった。カンジダ症の有効例のうち、カンジダ腹膜炎の3例および気管支・肺カンジダ症の1例については、原因真菌がFLCZ低感受性の *C. glabrata* (カンジダ腹膜炎の1例は *C. albicans* との混合感染)であった点も注目される。

食道カンジダ症に対するVRCZの治療効果に関しては、本症を発症した免疫不全患者におけるFLCZとの有効性の比較を目的とした多施設共同、無作為化比較試験の成績がAllyらによって報告されている⁶⁾。それによれば、食道内視鏡検査に基づく有効率は、VRCZ群 98.3%、FLCZ群 95.1%であり、VRCZはFLCZと同等の有効性を示している。

本試験において得られた VRCZ の有効率が、一次治療では 91.2% (31/34)、救済治療でも 61.3% (19/31) と高かったことから、本薬は一次治療の第一選択薬としてみならず、前治療薬が無効あるいは副作用で継続できない場合の救済治療としても有用であることが示唆された。Perfect らも、他薬剤無効例の救済治療における VRCZ 治療の総合効果の有効率はアスペルギルス症 43.7%、カンジダ症 57.5%、クリプトコックス症 38.9% であったと報告している⁸⁾。

また、フサリウム症およびスケドスポリウム症は稀であるが、既存薬での治療では難治で、かつ、きわめて予後不良な疾患であり、有効な新規薬剤に対する医療上の必要性が高いとされている。VRCZ はフサリウム症に対して 45.5%、スケドスポリウム症には 30% の有効性を示し⁸⁾、欧米ではその治療薬としての適用を取得している。

本試験での原因真菌別真菌消失率は、アスペルギルス属全体で 69.2% (9/13)、カンジダ属全体で 91.7% (11/12) と高かった。これは VRCZ が *in vitro* のみならず、*in vivo* でも優れた抗真菌活性を発揮することを反映していると推測される。

因果関係を否定できない有害事象は、100 例中 78 例 (78.0%) に認められた。主な事象は、羞明 (25.0%)、視覚障害 (24.0%)、嘔吐 (8.0%)、肝機能異常 (8.0%)、頭痛 (8.0%) および γ -GTP 増加 (7.0%) であった。ただしいずれの場合も重症度は、ほとんどが軽度または中等度であり、死亡または合併症、もしくはその後の処置により転帰を確認できなかったものを除き、消失または容認しうる程度まで回復した。

本薬投与により高頻度でみられた羞明および視覚障害は投与初期 (1~7 日目) に多く認められたが、いずれも一過性かつ可逆性であり、特に処置を必要とせず消失した。この視覚に関する有害事象の機序は明らかではないが、可逆的な網膜における機能的な作用によるものであり、長期毒性はないものと考えられる。

試験薬との因果関係を否定できない有害事象 (有害事象として報告された臨床検査値異常を含む) による中止例は 14 例 (14.0%) であり、そのうち 2 例以上に認められたものは肝機能異常 (3 例) と嘔吐 (2 例) のみであった。重篤な有害事象は 100 例中 38 例に報告され、そのうち 20 例が死亡にいたった。しかし、死因とされた有害事象としては、肺炎または肺炎の悪化が多く、試験薬による可能性が最も高いと判断された症例はなかった。Herbrecht らは VRCZ の安全性について、一過性の視覚障害を示すが、有害事象の発現率、有害事象による治療の中止率および腎に関する有害事象等の点で VRCZ が AMPH-B に比べて忍容性に優れていると報告している⁷⁾。

VRCZ の主要代謝酵素である CYP2C19 については、遺伝子多型が認められている。遺伝学的に CYP2C19 の機

能を欠損する PM の人口比率は日本人を含むアジア人 (またはモンゴル系人種) で 15~20%、白人 (またはコーカサス系人種) および黒人で 1~5% と報告されている¹⁰⁻¹⁴⁾。本試験において健康被験者について測定した結果では、PM における血漿中 VRCZ 濃度は EM の平均 4 倍、HEM の 2 倍と明らかな差がみられた。一方、深在性真菌症患者では CYP2C19 の遺伝子多型による差はそれほど明らかでなかった。これは健康被験者に比べて、患者では CYP2C19 遺伝子型以外の血漿中濃度に影響を与える背景因子がより多くあるためと考えられる。

PM、HEM、EM の 3 群について有害事象発現頻度を比較検討した結果、因果関係を問わない有害事象の発現頻度に差は認められなかった。しかしながら、因果関係を否定できない有害事象の発現頻度および投与中止例は PM 群が HEM、EM 両群を上回る傾向がみられた。このことから CYP2C19 遺伝子型は本薬の安全性プロファイルに影響を与える因子の一つと考えられる。血漿中 VRCZ 濃度と肝に関する有害事象の発現の有無について検討した結果からは、有害事象発現を予測する適切な血漿中濃度の閾値を認めることができなかった。深在性真菌症患者の安全性に影響を与える因子は、血中濃度のみならず、基礎疾患、全身状態、併用薬等多数の因子が複雑に影響しており個人差が大きいと考えられる。

また、血漿中 VRCZ 濃度と有効性との関係についても検討したが、両者に相関性はみられなかった。これは一般的に、深在性真菌症における臨床的な有効性は、薬剤組織内濃度、原因真菌の病原性と薬剤感受性、宿主の状態 (免疫状態等)、基礎疾患およびそれに対する医療処置等複数の要因に規定されるためであると考えられる。

有害事象の発現頻度は治療効果と同様に、経口、静注およびスイッチ療法のいずれの投与方法においても変わらず、したがって本薬は患者の状態に応じて投与方法を選択でき、高い利便性をもつことが示唆された。

以上の成績より、VRCZ はアスペルギルス症、カンジダ症およびクリプトコックス症に対して有効であることが確認された。また、VRCZ は一次治療のみならず、前治療薬が無効かまたは副作用のため治療を継続できない場合の救済治療にも有用であることが示された。

安全性については、主な有害事象は、視覚に関するもの、肝に関するもの、嘔気・嘔吐等の消化器症状、頭痛等であることが認められた。なお、VRCZ の忍容性は、AMPH-B より優れていると報告されているが、適応対象疾患が、多くの場合、生命予後に大きく影響する重篤な疾患であることを考慮すると、安全性には十分注意する必要があると考えられる。

以上より、本薬は重症または難治性深在性真菌症の治療薬としてきわめて高い臨床的有用性を有する薬剤であることが確認された。

文 献

- 1) Epinel-Ingroff A: *In vitro* activity of the new triazole voriconazole (UK-109, 494) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging pathogens. *J Clin Microbiol* 36: 198 ~ 202, 1998
- 2) Johnson L B, Kauffman C A: Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 36: 630 ~ 637, 2003
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Ally R, Schürmann 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
- 7) Herbrecht P, 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
- 8) 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
- 9) 久田哲哉 : 真菌感染症. *日本臨床* 59(Suppl 7) 154 ~ 161, 2001
- 10) Xie H G, Stein C M, Kim R B, et al: Allelic, genotypic and phenotypic distributions of S-mephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19) in healthy Caucasian populations of European descent throughout the world. *Pharmacogenetics* 9: 539 ~ 549, 1999
- 11) Kubota T, Chiba K, Ishizaki T: Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. *Clin Pharmacol Ther* 60: 661 ~ 666, 1996
- 12) Marinac J S, Balian J D, Foxworth J W, et al: Determination of CYP2C19 phenotype in black Americans with omeprazole: correlation with genotype. *Clin Pharmacol Ther* 60: 138 ~ 144, 1996
- 13) Xie H G: Genetic variations of S-mephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19) in the Chinese population. *Life Sci* 66: PL175 ~ 181, 2000
- 14) Desta Z, Zhao X, Shin J G, et al: Clinical Significance of the Cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 41: 913 ~ 958, 2002

A Clinical Trial of Voriconazole for Deep-seated Mycosis An Uncontrolled Multicenter Study

Yoshihito Niki¹⁾, Minoru Yoshida²⁾, Kaoru Shimada³⁾, Shigeru Kohno⁴⁾, Tohru Masaoka⁵⁾,
Hideyo Yamaguchi⁶⁾, Naoki Aikawa⁷⁾, Takeshi Mori⁸⁾, Masahiro Andoh⁹⁾, Koichiro Nakata¹⁰⁾,
Koichiro Kudo¹¹⁾, Yukihiro Arai¹²⁾, Jin Takeuchi¹³⁾, Hideaki Mizoguchi¹⁴⁾, Kou Uchida¹⁵⁾,
Hiroshige Mikamo¹⁶⁾, Katsunori Yanagihara⁴⁾, Yoshitsugu Miyazaki⁴⁾, Hideyuki Ikematsu¹⁷⁾,
Rokuro Matsuoka¹⁸⁾, Koichiro Yoshida¹⁾, Akiyoshi Miwa¹⁹⁾, Shinichi Oka²⁰⁾, Masafumi Taniwaki²¹⁾,
Masato Watanabe²²⁾, Shinji Motojima²³⁾, Mitsuru Konishi²⁴⁾, Shinichiro Okamoto²⁵⁾, Takahide Matsuda²⁶⁾,
Takehisa Murakami²⁷⁾, Yutaka Nakashima²⁸⁾, Tomomitsu Hotta²⁹⁾, Yoshikazu Ito³⁰⁾, Nobuhiko Emi³¹⁾,
Yoshitomo Mutoh³²⁾, Miki Nishimura³³⁾, Kazuhiro Kimura³⁴⁾, Tetsu Mizutani³⁵⁾, Kensuke Usuki³⁶⁾,
Yasushi Takamatsu³⁷⁾, Junichi Kadota³⁸⁾, Osamu Miura³⁹⁾,
Hisashi Sakamaki⁴⁰⁾, Masahiro Kami⁴¹⁾, Osamu Yamada⁴²⁾, Hideho Wada⁴³⁾, Noriko Usui⁴⁴⁾,
Masami Nagai⁴⁵⁾, Yoshio Takesue⁴⁶⁾, Minoru Tanaka⁴⁷⁾, Fumihiko Kimura⁴⁸⁾, Atsuyuki Kurashima⁴⁹⁾,
Masahiro Abe⁵⁰⁾, Hidetoshi Igari⁵¹⁾ and Takayuki Takahashi⁵²⁾

¹⁾Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki, Okayama, Japan

²⁾Forth Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine

³⁾Tokyo Senbai Hospital

⁴⁾Division of Molecular & Microbiology, Department of Molecular Microbiology & Immunology,
Nagasaki University Graduate School of Medicine

⁵⁾Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Hospital

⁶⁾Teikyo University Institute of Medical Mycology

⁷⁾Department of Emergency and Critical Care Medicine, School of Medicine, Keio University

⁸⁾Division of Hematology, Department of Medicine, Juntendo University School of Medicine

⁹⁾Department of Internal Medicine, Tsuboi Hospital

¹⁰⁾Division of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital

¹¹⁾Department of Chest Medicine, National Medical Center Hospital

¹²⁾Department of Hematology, Dokkyo University School of Medicine

¹³⁾First Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine

¹⁴⁾The Department of Hematology, Tokyo Women & Medical University

¹⁵⁾Second Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine

¹⁶⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University School of Medicine

¹⁷⁾Department of Internal Medicine, Haradoi Hospital

¹⁸⁾Department of Pulmonary Medicine, Showa General Hospital

¹⁹⁾Division of Hematology, International Medical Center of Japan

²⁰⁾The AIDS Clinical Center, Department of Clinical Research and Development,
International Medical Center of Japan

²¹⁾The Third Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

²²⁾The Second Department of Internal Medicine, Mie University School of Medicine

²³⁾Department of General Internal Medicine, Kameda General Hospital

²⁴⁾The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical School

²⁵⁾Division of Hematology, Keio University School of Medicine

²⁶⁾Department of Rheumatology and Allergy, St. Marianna University School of Medicine

²⁷⁾Forth Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine

- ²⁸⁾Forth Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine
- ²⁹⁾Division of Hematology and Rheumatology, The Department of Internal Medicine, Tokai University School of Medicine
- ³⁰⁾The First Department of Internal Medicine, Tokyo Medical College
- ³¹⁾The First Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine
- ³²⁾The Department of Hematology, Toranomon Hospital
- ³³⁾The Second Department of Internal Medicine, Chiba University School of Medicine
- ³⁴⁾Department of Respiratory Medicine, Toho University School of Medicine
- ³⁵⁾Department of Infectious Diseases, Kitano Hospital, The Tazuke Kofukai Medical Research Institute
- ³⁶⁾Division of Hematology, NTT Kanto Medical Center
- ³⁷⁾The First Department of Internal Medicine, Fukuoka University School of Medicine
- ³⁸⁾The Second Department of Internal Medicine, Oita University School of Medicine
- ³⁹⁾Department of Hematology and Oncology, Graduate School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University
- ⁴⁰⁾Hematology Division, Tokyo Metropolitan Hospital
- ⁴¹⁾Hematopoietic Stem-Cell Transplantation unit, National Cancer Center Hospital
- ⁴²⁾Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School
- ⁴³⁾Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School
- ⁴⁴⁾Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine
- ⁴⁵⁾First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kagawa University
- ⁴⁶⁾The First Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine
- ⁴⁷⁾Department of Ophthalmology, Juntendo University Urayasu Hospital
- ⁴⁸⁾Third Department of Internal Medicine, National Defense Medical College
- ⁴⁹⁾The Department of Pulmonary Medicine, National Tokyo Hospital
- ⁵⁰⁾First Department of Internal Medicine, Tokushima University School of Medicine
- ⁵¹⁾Department of Chest Medicine, Institute of Pulmonary Cancer Research, Chiba University School of Medicine
- ⁵²⁾Department of Hematology and Clinical Immunology, Kobe City General Hospital

This was an uncontrolled multicenter study to assess the clinical usefulness(efficacy and safety)of voriconazole(VRCZ) for deep-seated mycosis.

Efficacy was assessed in 65 of 100 subjects given the study drug, while safety was assessed in 100 subjects.

For oral therapy, 300 mg of VRCZ was administered twice as the loading dose on Day 1, and patients then received 150-200 mg twice daily on subsequent treatment days. For intravenous therapy, 6 mg/kg of VRCZ was administered twice as the loading dose on Day 1, and the maintenance dose for subsequent treatment days was 3 mg/kg twice daily or in the case of severe mycosis, 4 mg/kg twice a day. When plasma VRCZ concentrations were equal to or greater than 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ on Day 3 of oral and intravenous administration, dosages were decreased on Days 5-7. A switch from intravenous to oral formulation(switch therapy) was allowed after intravenous therapy had been given for at least 3 days. Treatment lasted 12 weeks. Global efficacy was 68.3% (28/41) for aspergillosis, 91.7% (11/12) for candidiasis, and 100% (8/8) for cryptococcosis.

Global efficacy for primary therapy was 91.2% (31/34) and that for salvage therapy 61.3% (19/31)

Eradication in the 65 cases evaluated for efficacy was 69.2% (9/13) for *Aspergillus* spp. and 91.7% (11/12) for *Candida* spp..

Treatment-related adverse events were reported in 78 of 100 cases. The most common adverse events were photophobia (25.0%), visual disturbance (24.0%), vomiting (8.0%), hepatic function abnormalities (8.0%), headache (8.0%), and increased γ -GTP (7.0%). Vision-related adverse events were transient and reversible in all cases. Most treatment-related adverse events were mild to moderate in severity.

No relationship was seen between plasma VRCZ concentrations and either the efficacy or safety of this drug.

These results indicate that VRCZ is useful for the treatment of severe or intractable deep-seated mycosis.