

総説

# ポリコナゾール ～医療ニーズ, エビデンス, 将来への可能性～

白 沢 博 満<sup>1</sup> 柳 野 健 司<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ファイザー株式会社 クリニカル・リサーチ統括部

<sup>2</sup> ファイザー株式会社 中央研究所安全性研究統括部非臨床科学薬事部

## 要 旨

ポリコナゾール (VRCZ) は, 広い抗真菌スペクトルを有するアゾール系抗真菌薬である。フルコナゾール低感受性菌も含めたカンジダ属, アスペルギルス属, クリプトコックス属等に対して強い抗真菌活性を有し, アスペルギルス属に対して殺菌的に作用する。さらにフサリウム属やスケドスポリウム属等のまれな真菌に対しても活性を有する。剤型は経口剤と注射剤があり, 経口剤は安定して100%に近い吸収率を示す。蛋白結合率は約58%であり, 40%以上が遊離型として存在する。髄液・脳への移行性も含め, 組織移行性に優れる。

外国では, 深在性真菌症を対象とした他剤との比較試験が複数実施されている。その結果, VRCZ は既存治療を上回る有用性が確認されている。

本剤は2002年に米国FDA及び欧州EMAに承認されており, 2004年9月現在, 50か国以上で承認されている。

**Key words:** ポリコナゾール (voriconazole), 総説 (review), アスペルギルス症 (aspergillosis)

## はじめに

深在性真菌症治療薬であるアムホテリシン B (AMPH) は, 1960年代の発売以来標準薬として使用され, 約40年が経過している。AMPHは抗真菌スペクトル及び抗真菌活性という点では非常に優れているが, 安全性上の懸念から使用が制限されている。その後, 1989年にフルコナゾール (FLCZ), 1993年にイトラコナゾール (ITCZ) が発売開始されて深在性真菌症治療は大きな進歩を遂げた。しかしながら, これら薬物も, 抗真菌スペクトルまたは剤型の問題からいまだ十分とは言えない。さらに, 医学の進歩に伴い, 血液悪性疾患等の免疫能低下患者や, その他の重篤な全身状態にある患者の予後の改善による易感染宿主の著しい増加は, 深在性真菌症治療に新たな脅威をもたらした。特にアスペルギルス症は死亡率の高い疾患であるため, 本症の発現率の上昇は近年大きな問題となってきている。例えば, 侵襲性アスペルギルス症の死亡率は約58%<sup>1)</sup>, 脳アスペルギルス症はほぼ100%に近い死亡率と報告されている<sup>2)</sup>。これらの新たな脅威に対処すべく, ポリコナゾール (VRCZ) はファイザー社英国サンドウィッチ研究所で開発された。

### 1. VRCZの剤型

深在性真菌症の治療においては, 全身状態が不良で経

口摂取できない場合も多く, 早期に確実な治療効果を期する必要がある重篤な場合も多いため, 注射剤の必要性は高い。一方, 治療期間は数か月以上に及ぶことも認められるため, 経口剤の必要性もある。本邦において経口剤と注射剤の両剤型があり, 経口剤の吸収率が高く経口剤と注射剤を同等のものとして使用可能な抗真菌薬は FLCZ のみである。

VRCZ は経口剤と注射剤の両剤型が存在し, 経口剤は安定して100%に近い吸収率を示す。なお, 注射剤には, VRCZ の溶解性を高めるためにスルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウム (SBECD) が加えてある。VRCZ は患者の状態に合わせた剤型が選択できることにより, 臨床上高い有用性を有すると考えられる。

### 2. 抗真菌活性

VRCZ は, 広い抗真菌スペクトルを有し, アスペルギルス属, カンジダ属及びクリプトコックス属だけでなく, 他剤が無効なまれな真菌に対しても活性を示した<sup>3, 4)</sup>。

アスペルギルス属に対してVRCZは, ITCZ及びAMPHと同程度の活性を示し, MICの約2倍の濃度で殺菌的に作用した<sup>5)</sup> (Table 1)。

カンジダ属に対してVRCZは, FLCZと比較して10~100倍強い活性を示した<sup>6)</sup>。さらに, FLCZ耐性 *Candida* 属 (FLCZのMICが $>64\mu\text{g/ml}$ ) に対するVRCZのMICは,  $\leq 0.03\sim 2\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC<sub>90</sub>は0.125~0.25 $\mu\text{g/ml}$ であった<sup>7)</sup> (Table 2)。このことから, FLCZ耐性菌に対してもVRCZの臨床効果が十分に期待できる。同様に *Cryptococcus neoformans* に対してもVRCZは, 強い抗真菌活性を示し, FLCZ耐性株に対しても有効であるこ

別刷請求先: 白沢 博満

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

新宿文化クイントビル

ファイザー株式会社 クリニカル・リサーチ  
統括部

Table 1. MICs and MFCs of voriconazole for *Aspergillus* spp.

Species (no. of isolates tested)	Fungicidal agent	MIC (MFC) ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		Range	G mean	90% <sup>a</sup>
<i>A. flavus</i> (30)	VRCZ	0.25-1.0 (0.25-2)	0.66 (1.08)	1.0 (2)
	ITCZ	0.03-0.5 (0.12-8)	0.21 (0.73)	0.5 (1.0)
	AMPH	0.5 -2 (0.5-4)	1.3 (1.53)	2 (2)
<i>A. fumigatus</i> (94)	VRCZ	0.06-8 (0.12-8)	0.52 (1.69)	1.0 (2)
	ITCZ	0.03-8 (0.12-8)	0.45 (1.57)	0.5 (4)
	AMPH	0.25-4 (0.5-8)	0.95 (1.76)	2 (2)
<i>A. nidulans</i> (13)	VRCZ	0.12-4 (0.12-4)	0.62 (0.92)	0.5 (2)
	ITCZ	0.06-4 (0.12-8)	0.52 (2.32)	0.25 (8)
	AMPH	0.5 -4 (0.5-8)	1.15 (2.19)	2 (4)
<i>A. niger</i> (8)	VRCZ	0.25-1.0 (0.25-2)	0.77 (1.08)	1.0 (1.0)
	ITCZ	0.12-0.5 (0.5-4)	0.45 (2.1)	0.5 (4)
	AMPH	0.5 -1.0 (1.0-2)	0.69 (1.25)	0.5 (1.0)
<i>A. terreus</i> (29)	VRCZ	0.25-2 (1.0-8)	0.63 (6.8)	1.0 (8)
	ITCZ	0.03-0.5 (0.03-8)	0.14 (1.23)	0.25 (2)
	AMPH	0.5 -4 (1.0-8)	1.7 (7.4)	4 (8)

VRCZ: voriconazole, ITCZ: itraconazole, AMPH: amphotericin B

<sup>a</sup> 90%, MIC<sub>90</sub> and MFC<sub>90</sub> (MIC<sub>50</sub> and MFC<sub>50</sub>: five to nine isolates per species)

J Clin Microbiol 39: 954-958, 2001.

Table 2. *In vitro* activity of voriconazole against fluconazole-resistant and susceptible *Candida* spp. isolates

Species (no. of isolates tested)	MIC of fluconazole ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC of voriconazole ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>C. albicans</i> (183)	$\leq 8$	$\leq 0.03 - \geq 16$	$\leq 0.03$	0.06
	16-32	$\leq 0.03 - \geq 16$	$\leq 0.03$	0.25
	$\geq 64$	$\leq 0.03 - 2$	$\leq 0.03$	0.25
<i>C. glabrata</i> (12)	$\leq 8$	$\leq 0.03 - 2$	0.125	0.25
	16-32	0.125	0.125	0.125
	$\geq 64$	0.25	0.25	0.25
<i>C. krusei</i> (11)	$\leq 8$	$\leq 0.03 - 0.25$	0.125	0.25
	16-32	$\leq 0.03 - 0.5$	$\leq 0.03$	0.5
	$\geq 64$			
<i>C. tropicalis</i> (10)	$\leq 8$	$\leq 0.03 - 0.125$	0.125	0.125
	16-32	0.125	0.125	0.125
	$\geq 64$	$\leq 0.03$	$\leq 0.03$	$\leq 0.03$
All organisms (216)	$\leq 8$	$\leq 0.03 - \geq 16$	$\leq 0.03$	0.125
	16-32	$\leq 0.03 - \geq 16$	0.06	0.25
	$\geq 64$	$\leq 0.03 - 2$	$\leq 0.03$	0.25

J Antimicrob Chemother 44: 697-700, 1999.

とが示唆された<sup>8)</sup>。また、VRCZは、フサリウム属及びスケトスポリウム属などのまれな真菌に対しても抗真菌活性を示し、これら菌種に対する活性は、ITCZと比較して強かった<sup>4)</sup>。

*In vivo*試験では、各種モデルの感染モデルを用いてVRCZの有効性が確認された。*Aspergillus fumigatus*の全身及び肺感染モデル<sup>9)</sup>に対してVRCZの経口投与は、同じ投与量のITCZと比較して有意に強い*in vivo*抗真菌活性を示した。同様に、FLCZに対して低感受性の*Candida glabrata*及び*C. krusei*並びにアゾール耐性*C. albicans*の全身感染モデルに対してVRCZの経口投与は、ITCZまたはFLCZと比較して強い*in vivo*活性を持つことが確認された<sup>10)</sup>。

これらVRCZの優れた*in vivo*抗真菌活性は、感染真菌に対する強い*in vitro*活性と良好な薬物動態を反映したものと考えられる。

### 3. 薬物体内動態

VRCZ経口剤は投与後速やかに吸収され、そのバイオアベイラビリティは安定してほぼ100%である。

VRCZは肝代謝型の薬剤であり、肝代謝酵素CYP2C19、CYP2C9、CYP3A4などで代謝される。これらのうち、主要な代謝酵素はCYP2C19であり、本酵素はGenetic Polymorphismが存在することが知られている。日本人の約20%は代謝能の低いPoor Metabolizerとされている<sup>11)</sup>。

VRCZの蛋白結合率は約58%であり、既存の抗真菌薬と比較すると低い。また、組織移行性に優れ、薬剤移行性がしばしば問題になる髄液・脳においても臨床上十分な組織内濃度が得られると考えられる。血中濃度と髄液中濃度の比は0.22~1(中央値0.46)と報告されている<sup>12)</sup>。これらの、比較的低い蛋白結合率と優れた組織移行性は、感染組織における組織内遊離型薬剤濃度を高く維持する際に有利であり、本剤の優れた臨床効果に寄与していると考えられる。

4. 外国臨床試験成績

1. 侵襲性アスペルギルス症を対象とした、アムホテリシンBとの比較試験<sup>13)</sup>

本試験では、新規に発症した前治療のない侵襲性アスペルギルス症を対象とし、VRCZを第一選択薬とした治療レジメンとAMPHを第一選択薬とした治療レジメンを比較検討した。つまり、前者の場合はポリコナゾールで治療を開始し、副作用で治療が継続できないあるいは効果不十分の場合は他剤にスイッチ可、後者の場合は、AMPHで治療を開始し、副作用で治療が継続できないあるいは効果不十分の場合は他剤にスイッチ可(これまでの標準治療レジメン)という両治療戦略の有効性・安全性の比較検討である。VRCZは、初日に負荷投与(注射剤6mg/kg, 1日2回)の後、注射剤4mg/kg又は、経口剤200mgを1日2回、AMPHは1.0~1.5mg/kgを1日2回投与とした。

本試験では、VRCZ群の組み入れ症例144例のうち118例、AMPH群の組み入れ症例133例のうち114例が造血

幹細胞移植例あるいは造血幹細胞移植を実施していない血液疾患症例であった。その他、臓器移植やAIDS症例などが含まれていた。

主要評価項目である投与12週目の有効性判定では、VRCZ群及びAMPH群の有効率はそれぞれ52.8%、31.6%(差21.2%, 95%信頼区間10.4%~32.9%)であり、有意にVRCZ群が優れていた。VRCZはアスペルギルス属に対して殺菌的な活性を有するため、好中球減少時にも効果が期待できると考えられる。実際、好中球減少を伴う群での有効率でも、VRCZ群及びAMPH群でそれぞれ、50.8%、31.7%でありVRCZ群の方が優れていた。Fig. 1は、生存率を示すKaplan-Meier曲線である。Kaplan-Meier法による投与12週目の生存率はVRCZ群及びAMPH群でそれぞれ70.8%、57.9%であった。またハザード比は0.59(95%信頼区間0.40~0.88)であり、VRCZ群の方が有意に優れていた。

安全性もVRCZの方がAMPHより優れており、副作用全般、重度の副作用、副作用による投与の中止ともに、VRCZの方が少なかった。VRCZ群では44.8%に視覚に関する副作用が認められたが、軽度かつ一過性であり、本事象により投与中止にいたることはほとんど認められなかった。

2. カンジダ血症を対象とした、アムホテリシンBからフルコナゾールにスイッチする群(AMPH→FLCZ)との比較試験<sup>14)</sup>

好中球減少を伴わない、真菌学的検査で確定診断のついたカンジダ血症の症例を対象とした。VRCZ群と

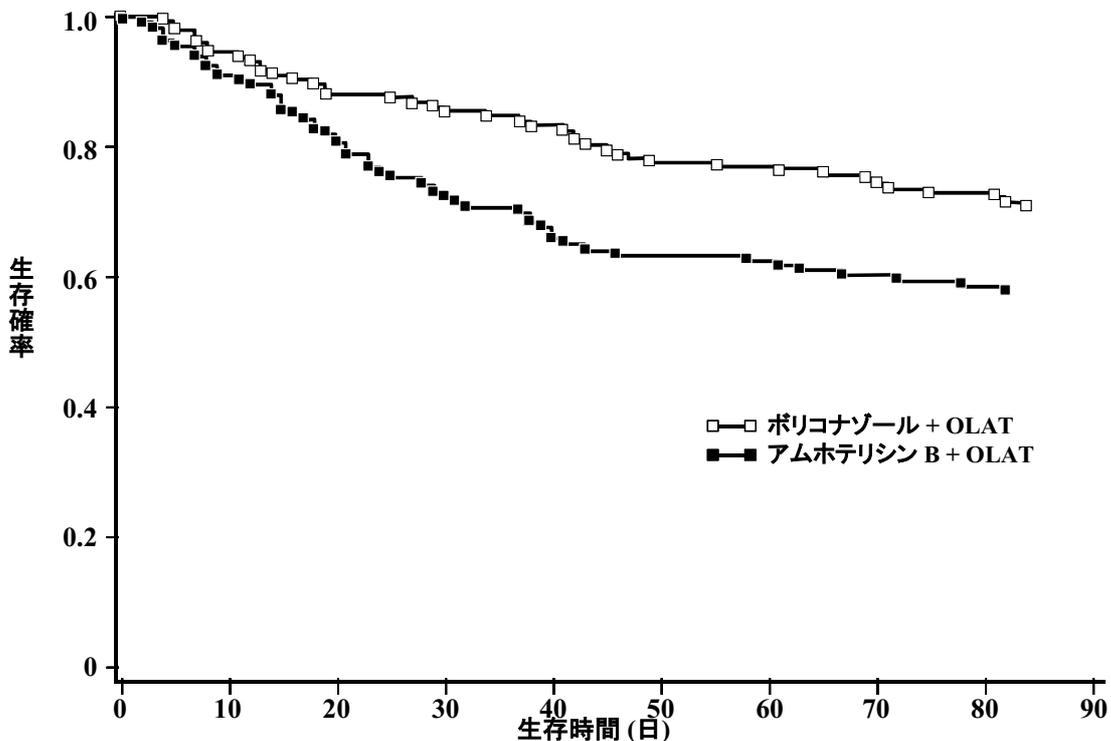


Fig. 1. Kaplan-Meier Survival Curves (Modified Intention-to-Treat)  
OLAT: all licensed other antifungal therapy

AMPH→FLCZ 群はそれぞれ 2:1 の割合で割り付けられた。総組み入れ症例数は 422 例で、両群とも半数以上で *non-albicans Candida* が検出された。VRCZ は、初日に負荷投与の後、注射剤 3 mg/kg を 1 日 2 回又は、経口剤 200 mg を 1 日 2 回、AMPH は 0.7~1.0 mg/kg を 1 日 1 回、FLCZ は 400 mg を 1 日 1 回投与された。

主要評価項目である、投与終了後 12 週目の有効率は、VRCZ 群、AMPH→FLCZ 群でそれぞれ 40.72%、40.70% であった。

さらに、Kaplan-Meier 法による 98 日目の生存率は、VRCZ 群、AMPH→FLCZ 群でそれぞれ 63.3%、57.7% であった。

### 3. 食道カンジダ症を対象とした、フルコナゾールとの比較試験<sup>15)</sup>

VRCZ 群、FLCZ 群にはそれぞれ 200 例、191 例が組み入れられた。本試験の組み入れ症例の 90% 以上は AIDS の診断がついている症例であった。VRCZ は経口 200 mg を 1 日 2 回、FLCZ は経口 400 mg を 1 日 1 回が投与された。

両群とも約 90% が *C. albicans* による食道カンジダ症の症例であった。

有効率は VRCZ 群、FLCZ 群でそれぞれ、98.3%、95.1% であり、VRCZ 群の FLCZ 群に対する非劣性が検証された (差 3.2%、95% 信頼区間 -1.0~7.5%、非劣性マージン 15%)。

### 4. 既存治療が無効・効果が期待できない、あるいは前治療が副作用で継続できない深在性真菌症患者を対象としたオープン試験<sup>16)</sup>

本試験は、前治療が無効又は副作用で継続できないあるいは既存治療薬では効果が期待できない深在性真菌症患者を対象としたオープン試験である。本試験では 372 例が組み入れられた。VRCZ の投与量は、初日に負荷投与の後、注射剤 4 mg/kg 又は、経口剤 200 mg を 1 日 2 回投与した。

アスペルギルス症の有効率は 43.7% (62/142) であった。このうち通常 100% に近い死亡率とされる脳アスペルギルス症の有効率は 33.3% (4/12) であった。また、カンジダ症の有効率は 57.5% (50/87) であった。その他まれな真菌による症例の有効率は、クリプトコックス症、フサリウム症、スケドスポリウム症、ペニシリウム症でそれぞれ、38.9% (7/18)、45.5% (5/11)、30% (3/10)、90% (9/10) などであった。

### 5. 好中減少時の抗菌剤不応熱に対する経験的治療における、アムホテリシン B リポソーム製剤 (AmBisome<sup>TM</sup>) との比較試験<sup>17)</sup>

本試験の対象は、血液または固形腫瘍に対しての化学療法あるいは造血幹細胞移植による好中球減少があり (組み入れ 96 時間以内に好中球数 500/ $\mu$ l 以下かつ組み入れ 24 時間以内に 250/ $\mu$ l 以下)、96 時間以上の全身抗

菌薬の投与でも発熱が 38°C 以上ある症例とした。ただし、組み入れの時点で深在性真菌症の確定診断がなされたものは対象から除外した。VRCZ は、初日の負荷投与の後、注射剤 3 mg/kg 又は、経口剤 200 mg を 1 日 2 回投与された。AmBisome<sup>TM</sup> は 3 mg/kg を 1 日 1 回投与された。415 例が VRCZ 群、422 例が AmBisome<sup>TM</sup> 群に割り付けられた。

本試験では、治療成功の定義を、以下の 5 点全てが満たされた場合とした。

1. 治療開始から治療終了後 7 日以内までの時点で深在性真菌症が発現しない
2. 治療終了後、7 日以上生存
3. 好中球減少が回復するまでに、副作用や効果不十分のために治療を中止しない
4. 好中球減少中の解熱
5. 治療開始後に、治療開始時のデータから深在性真菌症の確定診断がついた場合、それが治癒あるいは改善する

治療成功率は、VRCZ 群、AmBisome<sup>TM</sup> 群でそれぞれ、26.0%、30.6% であった (差: -4.5%、95% 信頼区間 -10.6%~1.6%)。なお、「治療開始から治療終了後 7 日以内までの時点で深在性真菌症が発現しない」に関しては、VRCZ 群、AmBisome<sup>TM</sup> 群でそれぞれ 98.1%、95.0% (差 3.1%、95% 信頼区間 0.6%~5.5%) であり、有意な差が認められた。特にハイリスク症例 (同種造血幹細胞移植および白血病の再発) ではその傾向が顕著で、いわゆる Breakthrough Fungal Infection に至ったのは VRCZ 群、AmBisome<sup>TM</sup> 群でそれぞれ 1.4%、9.2% であった ( $p=0.003$ , Cochran-Mantel-Haenszel chi-square 検定)。

### 5. 本剤の臨床上の位置付けと将来への可能性

深在性真菌症治療を考える際、予防投与、経験的治療、標的治療を明確に分けて考える必要がある。外国臨床試験の成績から、アスペルギルス症の標的治療及び好中球減少時でカンジダ感染に加えてアスペルギルス感染も想定されるハイリスク症例に対する経験的治療は VRCZ の良い適応と考えられる。さらに、アスペルギルス症の標的治療において、本邦に多い肺アスペルギローマの治療も、VRCZ 経口剤の安定した高い吸収率や組織移行性等を考慮すると良い適応と考えられる。

なお、主に FLCZ が用いられているカンジダ症やクリプトコックス症の標的治療においても、重症例等では VRCZ 治療の適応となる場合もありうる。

抗真菌薬の予防投与は、造血幹細胞移植時に一般的に行われている。予防投与の意義に関する明確なエビデンスがあり、米国 CDC のガイドラインでその使用が強く推奨されているのは唯一 FLCZ 400 mg の投与のみである<sup>18)</sup>。しかしながら、FLCZ はアスペルギルス属に対して臨床的に十分な活性を有さず、FLCZ の予防投与では、特に移植後後期のアスペルギルス症の発現が問題とされている。現在までのところ抗真菌薬の投与によるア

スベルギルス症の予防効果については明確にはなっていない。VRCZの造血幹細胞移植時における予防投与の意義については、米国において政府予算による医師主導の治験のかたちで検討されているところである<sup>19)</sup>。

#### おわりに

1993年のイトラコナゾールカプセル剤発売以来、新規の抗真菌薬は約10年間市場に出てこなかった。しかしながら、2002年末にはミカファンギン、2004年初頭にはホスフルコナゾールが臨床導入され、さらにこの先数年で複数の新たな抗真菌薬が発売されることが予想される。本邦を除く50か国以上で発売されている(2004年9月現在) VRCZも、近い将来本邦において臨床使用可能になると思われる。本剤が本邦においても使用可能になることにより、深在性真菌症治療に大きな貢献が期待できると考えられる。

#### 引用文献

- 1) Lin S-J *et al.*: Case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* **32**: 358-366, 2001.
- 2) Denning DW: Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* **26**: 781-805, 1998.
- 3) Espinel-Ingroff A: *In vitro* activity of the new triazole voriconazole (UK-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *J Clin Microbiol* **36**: 198-202, 1998.
- 4) Radford SA, Johnson EM, Warnock DW: *In vitro* studies of activity of voriconazole (UK-109,496), a new triazole antifungal agent, against emerging and less-common mold pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* **41**: 841-843, 1997.
- 5) 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.
- 6) Barry AL, Brown SD: *In vitro* studies of two triazole antifungal agents (voriconazole [UK-109,496] and fluconazole) against *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* **40**: 1948-1949, 1996.
- 7) Chávez M, Bernal S, Valverde A, Gutierrez MJ, Quindós G, Mazuelos EM: *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.
- 8) Nguyen MH, Yu CY: *In vitro* comparative efficacy of

voriconazole and itraconazole against fluconazole-susceptible and -resistant *Cryptococcus neoformans* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* **42**: 471-472, 1998.

- 9) Hitchcock CA, Andrews RJ, Lewis BGH, Troke PF: UK-109,496, a novel, wide-spectrum triazole derivative for the treatment of fungal infections: antifungal activity in experimental infections with *Aspergillus*, abstr. F74, p. 125. *In Program and Abstracts of the 35th Inter-science Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. American Society for Microbiology, Washington, D.C. 1995.
- 10) Troke PF, Brammer KW, Hitchcock CA, Yonren S, Sarantis N: 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), abstr. F73, p. 125. *In Program and Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. American Society for Microbiology, Washington, D.C. 1995.
- 11) Kubota T *et al.*: Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. *Clin Pharmacol Ther* **60**: 661-666, 1996.
- 12) Lutsar I *et al.*: Voriconazole concentrations in the cerebrospinal fluid and brain tissue of guinea pigs and immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* **37**: 728-732, 2003.
- 13) Herbrecht R *et al.*: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* **347**: 408-415, 2002.
- 14) Kullberg BJ *et al.*: Voriconazole compared with a strategy of amphotericin B followed by fluconazole for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Abstract of presentation ECCMID 2004.
- 15) Ally R *et al.*: A randomized, double blind, double dummy multi center trial of voriconazole and fluconazole in the treatment esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* **33**: 1447-1454, 2001.
- 16) Perfect JR *et al.*: Voriconazole treatment for lesscommon emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* **36**: 1122-1131, 2003.
- 17) Walsh TJ *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.
- 18) <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/RR/RR4910.pdf>
- 19) <http://clinicaltrials.gov/ct/gui/search?term=voriconazole&submit=Search> (9月29日現在の検索結果)

## Voriconazole-Medicalneeds, Evidence, Potential for the Future

Hiromichi Shirasawa<sup>1</sup>, Kenji Nagino<sup>2</sup><sup>1</sup>Pfizer Japan Inc. Clinical Research Department  
3-22-7 Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo 151-8589, Japan<sup>2</sup>Pfizer Japan Inc. Nagoya Laboratories, Worldwide Safety Sciences, Non-Clinical Regulatory Sciences  
2 Gogouchi, Taketoyomachi, Chita-gun, Aichi 470-2393, Japan

Voriconazole (VRCZ) is an azole-class antifungal agent with a broad spectrum. VRCZ shows high antifungal activity to *Candida* spp. including fluconazole less-susceptible species., *Aspergillus* spp. and *Cryptococcus* spp. VRCZ shows fungicidal activity to *Aspergillus* spp. In addition, voriconazole shows activity to rare pathogens like *Fusarium* spp. or *Scedosporium* spp. VRCZ is available in both IV and oral formulation. The oral formulation shows stable and almost 100% bioavailability. The protein binding ratio is approximately 58% and over 40% exists as unbound form. VRCZ shows a good tissue distribution including brain and CSF.

Outside Japan, several RCTs were conducted for the treatment of deep seated mycosis. The results show a very good drug profile superior to the existing antifungal agents.

VRCZ was approved by the FDA and EMEA in 2002. As of September 2004, it has been approved in over 50 countries worldwide.

---

この論文は、第48回日本医真菌学会総会の“シンポジウム1：深在性真菌症の治療における新規真菌薬”において発表されたものです。