

2.2 緒言

深在性真菌症は、真菌が肺、肝臓、脳など、体の深部に入り込んで感染を起こす真菌感染症であり、多くの場合、免疫能が低下した患者に日和見感染症として発症する。血液疾患領域での化学療法施行、ステロイドの大量投与や造血幹細胞移植などが深在性真菌症発症のリスクファクターとして挙げられるが、特に、移植片対宿主病予防のため免疫抑制剤を投与される造血幹細胞移植（HSCT）患者が、深在性真菌症発症の高リスク群として挙げられる。深在性真菌症を惹起する主要な原因菌はカンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属であり、その他にムコール属、フサリウム属、スケドスポリウム属などがある。深在性真菌症は、診断、治療ともに困難で、特に日和見感染症として発症した場合は難治性となり、死亡率が高い疾患である。病理剖検例における年次別推移によると、2001年以降、真菌症による死亡例は横ばいで、アスペルギルス症およびカンジダ症が死亡原因第1位および第2位であり、2009年の発生頻度は4.6%（633/13787例）、そのうちアスペルギルス症47.2%（299/633例）、カンジダ症29.1%（184/633例）であった¹。

『深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007』²で推奨された、アゾール系抗真菌薬のフルコナゾールやイトラコナゾールならびにキャンディン系のミカファンギンによる予防投与および経験的治療が施されたことにより、カンジダ症の発症率は減少傾向にあるものの、アスペルギルス症は国内発症率の剖検統計上で増加傾向にある。HSCT患者においては、侵襲性アスペルギルス症発症率は国内外で高い水準にあり、HSCT後の易感染状態にある患者が侵襲性真菌感染症を合併すると、死亡率は極めて高く（死亡率：76%～86%³、90.9%⁴）、侵襲性アスペルギルス症による死亡はその約1/3に及ぶことが報告されている⁴。このように、HSCT後のアスペルギルス症の発症頻度は高く、生存率も低いことから、HSCT患者の予後にはアスペルギルス症の予防が極めて重要であり、HSCT患者に対する抗真菌薬の予防投与が国内外のガイドラインなど^{5, 6, 7, 8, 9, 10}で推奨されている。2014年6月現在、本邦でHSCT患者における深在性真菌症の予防投与が承認されているフルコナゾール、ミカファンギンおよびイトラコナゾールであるが、アスペルギルスに対する予防効果については、それぞれに問題点が指摘されており¹¹、新たな予防投与の選択肢に対する医療上の必要性は依然として高い。

ボリコナゾールはトリアゾール系抗真菌薬で、アスペルギルス属およびその他の真菌に対する強力な抗真菌活性を有しており、侵襲性アスペルギルス症などの深在性真菌症の治療薬として116カ国で承認され販売されている。また、外国のガイドラインで、特にアスペルギルス症に対して標的治療の第一選択薬として推奨されているのみならず^{2, 12, 13}、予防投与に関しても推奨されている^{6, 7, 8, 9, 10}。予防投与に関しては、外国人HSCT患者を対象としたイトラコナゾール対照、第3相予防投与試験で非劣性および優越性が検証された結果に基づき、オーストラリアでは2013年1月、欧州では2014年6月に承認が得られた。本邦においても、ボリコナゾールはアスペルギルス症の標的治療に加えて、『深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014』⁵ではアスペルギルス症の予防に対しても推奨された。また、既にボリコナゾールの予防投与の使用実態とその有用性が報告されている^{14, 15, 16, 17, 18, 19}。さらに、国内で予防適応が承認されている抗真菌薬（フルコナゾール、ミカファンギン、イトラコナゾール）には侵襲性アスペルギルス症予防に対する懸念点もあり、医療上の必要性も十分には満たされていない¹¹。したがって、本邦においても、ボリコナゾールがHSCT患者に対する深在性真菌症予防に使用できることの臨床上の意義は大きい。

ボリコナゾールは、外国第3相予防投与試験において、深在性真菌症の予防効果および安全性が検証され、本邦のガイドラインにおいても推奨され、既にボリコナゾールの予防投与の使用実態とその有

用性が報告されていることから、できる限り早期に本適応を取得できるよう、本承認事項一部変更承認申請に至った。

- 1 Suzuki Y, Kume H, Togano T, et al. Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: the data from 1989 to 2009 in the Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan. *Med Mycol* 2013; 51(5):522-6.
- 2 深在性真菌症のガイドライン作成委員会. 第1章 深在性真菌症の診断と治療のフローチャート. In: 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007. 東京. 協和企画. 2007, 2-33.
- 3 Kojima R, Kami M, Nannya Y, et al. Incidence of invasive aspergillosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with a reduced-intensity regimen compared with transplantation with a conventional regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10(9):645-52.
- 4 Upton A, Kirby KA, Carpenter P, et al. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007;44(4):531-40.
- 5 深在性真菌症のガイドライン作成委員会. 第1章 深在性真菌症の診断と治療のフローチャート. In: 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014. 東京. 協和企画. 2014, 2-47.
- 6 Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(5):709-18.
- 7 Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):e56-93.
- 8 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections Version 2.2011. (2011)
<http://www.medicine.wisc.edu/~williams/infections.pdf>
- 9 Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(10):1143-238.
- 10 Slavin MA. Introduction to the updated Australian and New Zealand consensus guidelines for the use of antifungal agents in the haematology/oncology setting, 2008. *Intern Med J* 2008;38(6b):457-67.
- 11 日本造血細胞移植学会 ガイドライン委員会. 造血細胞移植ガイドライン 移植後早期の感染管理 第2版. 2012. <http://www.jshct.com/guideline/pdf/kansenkanri.pdf>

- 12 Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46(3):327-60.
- 13 Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D, et al. Treatment of fungal infections in hematology and oncology: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003; 82(Suppl 2):S133-40.
- 14 Hayashi Y, Kanda Y, Nakamae H, et al. Voriconazole vs. itraconazole for antifungal prophylaxis in patients with GVHD: A randomized trial. *Jpn J Clin Hematol* 2013;54(9):1200.
- 15 森 有紀, 太田 光, 西田 彩, 他. 同種造血幹細胞移植後の侵襲性真菌症に対する新規アゾール系抗真菌薬の予防効果と血中濃度モニタリングの有用性. *臨床薬理の進歩*, 2012;33:122-9.
- 16 山本 久史. 臍帯血ミニ移植患者におけるボリコナゾールの真菌感染症の予防効果の検討. 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業, 平成 20 年度総括・分担研究報告書. 2009 年 : 57-9.
- 17 Mori T, Kato J, Yamane A, et al. Drug interaction between voriconazole and tacrolimus and its association with the bioavailability of oral voriconazole in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int. J. Hematol* 2012;95(5):564-9.
- 18 Masamoto Y, Nannya Y, Kurokawa M. Voriconazole is effective as secondary antifungal prophylaxis in leukemia patients with prior pulmonary fungal disease: case series and review of literature. *J Chemother* 2011;23(1):17-23.
- 19 Takagi S, Araoka H, Uchida N, et al. A prospective feasibility study of primary prophylaxis against invasive fungal disease with voriconazole following umbilical cord blood transplantation with fludarabine-based conditioning. *Int J Hematol* 2014;99(5):652-8,