

[文章编号] 1007-7669(2024)05-0344-05

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.05.05

治疗复发性外阴阴道假丝酵母菌病新药：奥特康唑

周琳¹, 王磊¹, 邢曼¹, 杨涛²

(1. 青岛市第三人民医院, 山东 青岛 266041; 2. 甘肃省妇幼保健院, 甘肃 兰州 730050)

[关键词] 奥特康唑; 外阴阴道假丝酵母菌病; 临床研究

[摘要] 复发性外阴阴道假丝酵母菌病 (RVVC) 是困扰女性的常见复发性、难治性疾病之一。奥特康唑是由美国 Mycovia 制药公司研发的口服靶向真菌甾醇 14 α -去甲基化酶 (CYP51) 的唑类金属酶抑制剂, 于 2022 年 4 月 26 日在美国获批上市, 是第一个用于治疗 RVVC 的药物。临床试验表明, 奥特康唑对 RVVC 疗效显著, 安全性较好。

[中图分类号] R711.31; R978.5

[文献标志码] A

A new drug in treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis: oteseconazole

ZHOU Lin¹, WANG Lei¹, XING Man¹, YANG Tao²

(1. The Third People's Hospital of Qingdao, Qingdao SHANDONG 266041, China; 2. Gansu Provincial Maternity and Child-care Hospital, Lanzhou GANSU 730050, China)

[KEY WORDS] oteseconazole; vulvovaginal candidiasis; clinical study

[ABSTRACT] Recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) is one of the common recurrent and refractory diseases that troubles women. Oteseconazole, the first drug for the treatment of RVVC, is an oral azole metallic enzyme inhibitor targeting fungal sterol 14 α -demethylase (CYP51) developed by Mycovia Pharmaceuticals, Inc., and was approved for sale in the United States on April 26, 2022. Clinical trials have shown that oteseconazole has a significant therapeutic effect on RVVC with minimal adverse reactions.

外阴阴道假丝酵母菌病 (vulvovaginal candidiasis, VVC) 是妇科常见的下生殖道感染性疾病, 可导致瘙痒、刺激、灼热和 (或) 性交困难, 约 75% 的女性一生中至少罹患过 1 次 VVC^[1]。VVC 经治疗后临床症状、体征消失及真菌学检查为阴性后, 症状、体征重现, 真菌学检查呈阳性, 且一年中 4 次或 4 次以上反复发作称为复发性外阴阴道假丝酵母菌病 (recurrent vulvovaginal candidiasis, RVVC)^[2], 6%~10% 的 VVC 患者将发展为 RVVC^[2,3], 但也有报道这一比例高达 14%~28%^[4]。RVVC 由于症状反复发作、难以根治, 往往对女性的生活质量产生负面影响^[5,6]。

RVVC 的治疗原则为“强化治疗 + 维持治疗”, 目前国内外关于维持治疗的时间尚无定论, 一般疗程为 6 到 12 个月^[7-11]。氟康唑是国内外指南推荐的 RVVC 的主要治疗药物, 其治疗方案方便、安全, 但患者并未获得远期治愈, 停止治疗的 6 个月内, 高达 50% 的女性出现活动性症状复发^[12,13], 需要进行再次治疗。同时有证据表明频繁长期使用氟康唑, 可使之前对氟康唑敏感的白假丝酵母菌菌株出现耐药^[14]。因此寻找新型 RVVC 治疗药物具有重要的临床意义。

奥特康唑, 又称 VT-1661, 于 2022 年 4 月 26 日在美国获批上市, 商品名 Vivjoa, 分子式 C₂₃H₁₆F₇N₅O₂,

[收稿日期] 2023-05-09 [接受日期] 2024-02-05

[作者简介] 周琳, 女, 主管药师, 硕士, 主要从事临床药学的研究, E-mail: 526096365@qq.com

[责任作者] 杨涛, E-mail: gsfyft@163.com

分子量 527.39, 结构式见图 1^[15]。奥特康唑是第一个被批准用于治疗 RVVC 的口服药物, 为规格 150 mg 的胶囊剂, 有两种推荐给药方案。(1) 单用奥特康唑方案: 第 1 日单次口服 600 mg, 第 2 日单次口服 450 mg, 然后从第 14 日开始每周 1 次口服 150 mg, 持续 11 周 (第 2 周至第 12 周), 总疗程为 12 周。(2) 氟康唑-奥特康唑方案: 第 1、4 和 7 日口服氟康唑 150 mg; 第 14 至 20 日, 每日 1 次口服奥特康唑 150 mg, 持续 7 d; 从第 28 日开始, 每周口服奥特康唑 150 mg, 持续 11 周 (第 4 周至第 14 周), 总疗程为 14 周。由于对胎儿或母乳喂养婴儿的潜在风险, 奥特康唑禁用于有生育能力的女性、孕妇和哺乳期妇女, 不推荐用于中度或重度肝功能不全、肾损伤 [估算肾小球滤过率 (eGFR) 15~29 mL·min⁻¹] 或终末期肾病 (eGFR < 15 mL·min⁻¹) 患者, 无论是否进行透析^[15]。本文对奥特康唑的药效学、药动学、临床研究和安全性进行概述, 为临床应用提供参考。

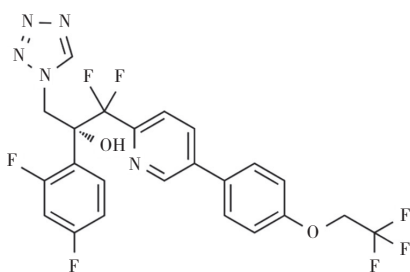


图 1 奥特康唑结构式

作用机制 奥特康唑是一种高度选择性的唑类金属酶抑制剂, 通过靶向真菌甾醇 14 α -去甲基化酶 (CYP51), 抑制麦角甾醇的生物合成。麦角甾醇是形成和维持真菌细胞膜完整性所必需的甾醇。另外, CYP51 的抑制也导致毒性甾醇产物在真菌细胞中积累, 从而抑制真菌的生长与复制^[16]。奥特康唑的四唑金属结合基团增加了其对真菌 CYP51 的选择性, 并减少了与人 CYP51 的亲合力^[17]。

药动学^[15] 成年女性按照 RVVC 治疗推荐剂量给药后, 约 5~10 h 内达到奥特康唑血药浓度峰值, 血药峰浓度 (c_{max}) 为 1.55~4.05 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 浓度-时间曲线下面积 (AUC) 为 34.8~93.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$, 血药谷浓度 (c_{min}) 为 1.31~3.69 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。在 20 mg 至 320 mg 剂量范围内, 奥特康唑 AUC 与给药剂量呈等比例增加, c_{max} 按剂量比例增加较小。脂肪、高热量膳食可使奥特康唑的 c_{max} 和 AUC 在 72 h 内分别增加 45% 和 36%。奥特康唑与血浆蛋白结合率为 99.5%~99.7%。在体内, 奥特康唑在阴道组织中的暴露量与在血浆中的暴露量相当。奥特康唑终末半衰期中值约为 138 d。

口服放射性标记的奥特康唑约 56% 在粪便中回收 (主要通过胆道排泄), 26% 在尿液中回收。性别、种族/民族或轻-中度肾功能损害对奥特康唑的药动学无临床相关影响。

临床试验

1 RVVC 在美国进行的一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照、剂量探索的 II 期临床试验 (NCT02267382)^[18], 评估了奥特康唑 4 种给药方案治疗 RVVC 感染患者的安全性及有效性。试验纳入了 215 例有 RVVC 感染病史并在筛查中出现急性 VVC 的患者, 在用氟康唑治疗急性感染后, 受试者随机接受以下治疗方案之一: (1) 奥特康唑 150 mg qd, 持续 7 d, 然后 150 mg qw, 连续 11 周, 最后安慰剂 qw, 持续 12 周; (2) 奥特康唑 300 mg qd, 持续 7 d, 然后 300 mg qw, 连续 11 周, 最后安慰剂 qw, 持续 12 周; (3) 奥特康唑 150 mg qd, 持续 7 d, 然后 150 mg qw, 连续 23 周; (4) 奥特康唑 300 mg qd, 持续 7 d, 然后 300 mg qw, 连续 23 周; (5) 24 周的安慰剂方案。结果显示, 奥特康唑给药组中有一次或多次急性 VVC 发作的患者比例在 0%~7% 之间, 而安慰剂组为 52%; 且奥特康唑耐受性良好, 具有良好的安全性, 所有奥特康唑给药组的不良事件发生率均低于安慰剂组。该结果提示, 奥特康唑对 RVVC 患者具有较好的疗效, 且安全性良好。

奥特康唑对于 RVVC 的疗效在两项全球、随机、双盲、多中心、安慰剂对照 III 期临床试验 (NCT03562156 和 NCT03561701)^[19] 中得到了证实。这两项研究设计相同, 分别纳入 438 例和 425 例 RVVC 患者。患者在第 1、4 和 7 日接受氟康唑 150 mg 治疗假丝酵母菌急性感染 (诱导期)。在第 14 日, 症状得到缓解的患者 [定义为临床体征 (红斑、水肿、表皮脱落) 和症状 (瘙痒、灼热、刺激) 评分 < 3 分], 按照 2:1 的比例随机接受奥特康唑 (150 mg qd, 持续 7 d, 然后 150 mg qw, 持续 11 周) 或安慰剂治疗 12 周 (维持期)。然后对患者进行 36 周的随访 (随访期)。结果显示, 第 48 周奥特康唑组出现 ≥ 1 次急性 VVC 发作的患者比例明显低于安慰剂组 (NCT03562156: 6.7% vs. 42.8%; NCT03561701: 3.9% vs. 39.4%)。急性 VVC 发作定义为假丝酵母菌菌属培养阳性, 临床体征和症状评分 ≥ 3 分。在接受奥特康唑治疗的患者中, 两项研究中 VVC 首次复发的平均时间分别为 45.7 周和 47.2 周, 而接受安慰剂治疗的患者, VVC 首次复发的平均时间分别为 27.8 周和 33.1 周, 差异有显著意义 (均 $P < 0.001$)。两项研究中, 治疗组与安慰剂组的突发不良事件类型及发生率相近。研究提示口服奥特康唑

在 48 周内能有效预防 RVVC 的复发, 且安全性良好。有 71 例接受奥特康唑治疗且 48 周内都无急性 VVC 发作的患者参加了后续的观察性研究^[20], 最终 85% 的患者在 96 周内没有出现 VVC 复发, VVC 复发的平均时间为 92 周, 研究证明了奥特康唑在预防 RVVC 复发中发挥重要作用。

在美国进行的一项为期 50 周的随机、双盲、多中心、安慰剂对照、平行对照 III 期临床试验 (NCT03840616)^[21] 评价了奥特康唑治疗 RVVC 的疗效和安全性, 并比较了奥特康唑和氟康唑对于急性 VVC 的疗效。该试验共纳入 RVVC 患者 219 例, 按照 2:1 随机分组接受奥特康唑 / 奥特康唑 (OTE/OTE) 或氟康唑 / 安慰剂治疗。患者最初接受奥特康唑 (第 1 日 600 mg, 第 2 日 450 mg) 或氟康唑 (第 1、4 和 7 日 150 mg) 治疗急性感染 (诱导期)。共有 185 例患者在给予奥特康唑或氟康唑 14 d 后急性 VVC 症状、体征得到缓解 (定义为外阴阴道体征和症状评分 < 3 分), 进入为期 11 周的维持期治疗。维持期阶段 OTE/OTE 组接受每周 1 次奥特康唑 150 mg 治疗, 而氟康唑 / 安慰剂组接受每周 1 次的安慰剂治疗。然后对患者进行 37 周的随访 (随访期)。结果显示, 在治疗第 14 日急性 VVC 感染缓解的患者比例上, 奥特康唑不劣于氟康唑 (93.2% vs. 95.8%); 50 周内, OTE/OTE 组出现 ≥ 1 次培养证实的急性 VVC 发作的患者比例明显低于氟康唑 / 安慰剂组 (5.1% vs. 42.2%)。这项研究随访期超过 37 周, 研究结果表明, 奥特康唑可能对 RVVC 患者的急性 VVC 感染具有长期疗效。2 组不良事件发生率无显著差异, 最常见的不良事件为尿路感染、细菌性阴道病、头痛、恶心、腹泻、上呼吸道感染和发热。OTE/OTE 组的尿路感染、细菌性阴道病、头痛和腹泻的发生频率低于氟康唑 / 安慰剂组。

2 急性 VVC NCT01891331 是在美国进行的一项随机、双盲、多中心、阳性对照、平行对照 II 期临床试验^[22], 共纳入了 55 例急性 VVC 患者, 比较口服 3 个不同剂量的奥特康唑和单剂量氟康唑对于急性 VVC 患者的疗效及安全性, 为期 6 个月。在治疗第 28 日 (主要疗效终点), 接受奥特康唑 300 mg qd × 3 d 的 8 例患者中有 75% 达到治疗性治愈 (定义为急性 VVC 症状、体征消失的同时真菌培养假丝酵母菌阴性), 接受奥特康唑 600 mg qd × 3 d 的 7 例患者中有 86% 达到治疗性治愈, 接受奥特康唑 600 mg bid × 3 d 的 14 例患者中有 79% 达到治疗性治愈, 阳性对照组口服单剂量氟康唑 150 mg 的 8 例患者中有 62% 达到治疗性治愈; 各组间治愈率差异无显著意义, 但与阳性

对照组相比, 奥特康唑组达到治疗性治愈的患者数更多。在 3 个月和 6 个月随访时, 阳性对照组分别有 28.5% 和 46.1% 的患者有真菌学复发的证据, 而奥特康唑组所有患者均无真菌学复发的证据。

我国恒瑞医药有限公司也引进了奥特康唑 (SHR8008 胶囊), 并开展了两项全国多中心、随机、双盲、阳性对照的 III 期临床试验 (NCT05074602、NCT04956419) 用以评价其治疗 RVVC 及重度 VVC 的安全性及有效性, 并与氟康唑进行比较。NCT04956419^[23] 共纳入 322 例重度 VVC 患者 (定义为临床体征和症状评分 ≥ 7 分), 按照 1:1 随机分组接受奥特康唑 (第 1 日 600 mg, 第 2 日 450 mg) 或氟康唑 (第 1、4 日各 150 mg) 治疗。结果显示, 在治疗第 28 日奥特康唑组达到治疗性治愈 (定义为症状、体征消失的同时真菌培养假丝酵母菌阴性) 的受试者比例明显高于氟康唑组 (66.88% vs 45.91%), 2 组患者不良反应发生率相似, 不良反应均为轻中度。该药在我国已于 2023 年 6 月获批上市, 用于治疗重度 VVC。

3 其他真菌感染 体外研究显示, 奥特康唑除了对于氟康唑敏感或耐药的假丝酵母菌有活性外, 对新生隐球菌、粗球孢子菌 / 波萨达斯球孢子菌、毛癣菌属也均有活性^[24-27]。在动物实验中奥特康唑也显示出对治疗一些真菌感染的有效性, 包括由氟康唑敏感和耐药的假丝酵母菌菌株引起的口咽和外阴阴道感染, 以及甲真菌病^[28-30]。据报道, 在球虫病实验模型中, 奥特康唑治疗也减少了真菌负荷, 提高了生存率^[31]。在由根霉引起的肺毛霉菌病的小鼠模型中也证明了其预防效果^[32]。目前奥特康唑对于甲真菌病及侵袭性和机会性真菌感染的治疗作用正在进行相关临床研究。

NCT02267356 是一个为期 60 周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照、剂量探索的 II 期临床试验^[33], 评估了 4 种口服奥特康唑给药方案与安慰剂相比, 对中度至重度趾甲远端侧位甲下甲真菌病患者的安全性和有效性, 共纳入 259 例患者。治疗方案包括负荷剂量和维持剂量: 奥特康唑 300 mg 或 600 mg, 每日 1 次, 为期 14 d (负荷), 然后每周 1 次, 持续给药至第 12 或 24 周 (维持), 对照组给予安慰剂。结果表明, 在治疗第 48 周治疗组完全治愈 [临床治愈 (无指甲受累) 且真菌学治愈 (KOH 试验及皮肤癣菌培养均为阴性) 被认为完全治愈] 的患者比例为 32%~42%, 而安慰剂组的比例为 0。

安全性 奥特康唑说明书提示最常见的不良反应 (发生率 > 2%) 是头痛和恶心^[15]。奥特康唑治疗 RVVC 的 III 期临床试验^[19, 21] 汇总分析显示, 奥特康唑组最

常见的不良反应 (发生率 >2%) 是头痛 (7.4%, 包括头痛、偏头痛和窦性头痛) 和恶心 (3.6%)。1 例 (0.2%) 患者由于过敏性皮炎停止奥特康唑治疗。奥特康唑组和对照组严重不良反应和导致治疗中止的不良反应的患者比例是相似的。其他不良反应 (发生率 <2%) 有肌酸激酶升高、消化不良、皮肤潮红、生殖系统出血 (包括月经过多、子宫出血、阴道出血)、外阴阴道刺激 (包括外阴阴道烧灼感、外阴阴道不适和外阴阴道疼痛)^[13]。

在患有中度至重度趾甲远端侧位甲下甲真菌病的成年人中, 奥特康唑组不良事件发生率与安慰剂组相似^[33]。最常见的治疗突发不良事件包括脚趾甲向内生长、皮炎、头痛和咳嗽。这些不良事件通常为轻度至中度。研究者认为可能与药物有关的不良事件包括恶心 (2%)、便秘 (2%) 和味觉障碍 (2%)。未见与药物相关的严重不良事件报告, 无患者因实验室检查异常而停止研究。

结语 临床试验已经证实奥特康唑能有效降低 RVVC 患者的复发率, 是美国食品和药物管理局批准的第一个用于治疗 RVVC 的口服药物。与氟康唑相比, 奥特康唑具有选择性高、不良反应少的特点, 同时对于氟康唑耐药的假丝酵母菌有效。中国目前已批准奥特康唑的重度 VVC 适应证, 而正在进行的 III 期临床试验将为中国患者 RVVC 的临床应用提供循证依据, 其结果值得关注。另外, 由于奥特康唑的药理学作用机制优势, 治疗其他真菌感染相关疾病的探索也在不断进行, 具有较好的临床应用前景。

[参考文献]

- [1] HURLEY R, de LOUVOIS J. *Candida* vaginitis [J] . Postgrad Med J, 1979, 55 (647) : 645–647.
- [2] SOBEL JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis [J] . Am J Obstet Gynecol, 2016, 214 (1) : 15–21.
- [3] FOXMAN B, MURAGLIA R, DIETZ JP, et al. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey [J] . J Low Genit Tract Dis, 2013, 17 (3) : 340–345.
- [4] BLOSTEIN F, LEVIN-SPARENBERG E, WAGNER J, et al. Recurrent vulvovaginal candidiasis [J] . Ann Epidemiol, 2017, 27 (9) : 575–582.
- [5] DENNING DW, KNEALE M, SOBEL JD, et al. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review [J] . Lancet Infect Dis, 2018, 18 (11) : e339–e347.
- [6] LINES A, VARDI-FLYNN I, SEARLE C. Recurrent vulvovaginal candidiasis [J] . BMJ, 2020, 369: m1995.
- [7] WORKOWSKI KA, BACHMANN LH, CHAN PA, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021 [J] , MMWR Recomm Rep, 2021, 70 (4) : 1–187.
- [8] Saxon Lead Author GDGC, EDWARDS A, RAUTEMAA-RICHARDSON R, et al. British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of vulvovaginal candidiasis (2019) [J] . Int J STD AIDS, 2020, 31 (12) : 1124–1144.
- [9] PAPPAS PG, KAUFFMAN CA, ANDES DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America [J] . Clin Infect Dis, 2016, 62 (4) : e1–e50.
- [10] 中华医学会妇产科分会感染协作组, 刘朝晖, 廖秦平. 外阴阴道假丝酵母菌病 (VVC) 诊治规范修订稿 [J] . 中国实用妇科与产科杂志, 2012, 28 (6) : 401–402.
- [11] FARR A, EFFENDY I, FREY TB, et al. Guideline: vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k) [J] . Mycoses, 2021, 64 (6) : 583–602.
- [12] COLLINS LM, MOORE R, SOBEL JD. Prognosis and long-term outcome of women with idiopathic recurrent vulvovaginal candidiasis caused by *Candida albicans* [J] . J Low Genit Tract Dis, 2020, 24 (1) : 48–52.
- [13] SOBEL JD, WIESENFELD HC, MARTENS M, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis [J] . N Engl J Med, 2004, 351 (9) : 876–883.
- [14] MARCHAIM D, LEMANEK L, BHEEMREDDY S, et al. Fluconazole-resistant *Candida albicans* vulvovaginitis [J] . Obstet Gynecol, 2012, 120 (6) : 1407–1414.
- [15] FDA. Vivjoa™ (oteseconazole) capsules, for oral use [EB/OL] . (2022–04) [2022–07–21] . <https://nctr-crs.fda.gov/fdlabel/ui/spl-summaries/criteria/430695>.
- [16] HOY SM. Oteseconazole: first approval [J] . Drugs, 2022, 82 (9) : 1017–1023.
- [17] GARVEY EP, HOEKSTRA WJ, SCHOTZINGER RJ, et al. Efficacy of the clinical agent VT-1161 against fluconazole-sensitive and -resistant *Candida albicans* in a murine model of vaginal candidiasis [J] . Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59 (9) : 5567–5573.
- [18] BRAND SR, DEGENHARDT TP, PERSON K, et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of orally administered VT-1161 in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis [J] . Am J Obstet Gynecol, 2018, 218 (6) : 624.e1–624.e9.
- [19] SOBEL JD, DONDEERS G, DEGENHARDT T, et al. Efficacy and safety of oteseconazole in recurrent vulvovaginal candidiasis [J] . NEJM Evidence, 2022, 1 (8) : 1–13.
- [20] SOBEL JD, DEGENHARDT T, PERSON K, et al. Long-term observations of oteseconazole efficacy against recurrent vulvovaginal candidiasis [J] . Am J Obstet Gynecol, 2023, 228 (Suppl 2) : S788–S789.
- [21] MARTENS MG, MAXIMOS B, DEGENHARDT T, et al. Phase

- 3 study evaluating the safety and efficacy of oteseconazole in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis and acute vulvovaginal candidiasis infections [J] . Am J Obstet Gynecol, 2022, 227 (6) : 880.e1–880.e11.
- [22] BRAND SR, SOBEL JD, NYIRJESY P, *et al.* A randomized phase 2 study of VT-1161 for the treatment of acute vulvovaginal candidiasis [J] . Clin Infect Dis, 2021, 73 (7) : e1518–e1524.
- [23] WANG X, CHEN L, RUAN H, *et al.* Oteseconazole versus fluconazole for the treatment of severe vulvovaginal candidiasis: a multicenter, randomized, double-blinded, phase 3 trial [J] . Antimicrob Agents Chemother, 2024, 68 (1) : e00778-23.
- [24] WARRILOW AGS, PARKER JE, PRICE CL, *et al.* The tetrazole VT-1161 is a potent inhibitor of trichophyton rubrum through its inhibition of *T. rubrum* CYP51 [J] . Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61 (7) : e00333-17.
- [25] LOCKHART SR, FOTHERGILL AW, IQBAL N, *et al.* The investigational fungal CYP51 inhibitor VT-1129 demonstrates potent *in vitro* activity against *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* [J] . Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60 (4) : 2528–2531.
- [26] NISHIMOTO AT, WIEDERHOLD NP, FLOWERS SA, *et al.* *In vitro* activities of the novel investigational tetrazoles VT-1161 and VT-1598 compared to the triazole antifungals against azole-resistant strains and clinical isolates of *Candida albicans* [J] . Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63 (6) : e00341-19.
- [27] SCHELL WA, JONES AM, GARVEY EP, *et al.* Fungal CYP51 inhibitors VT-1161 and VT-1129 exhibit strong *in vitro* activity against *Candida glabrata* and *C. krusei* isolates clinically resistant to azole and echinocandin antifungal compounds [J] . Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61 (3) : e01817-16.
- [28] GARVEY EP, HOEKSTRA WJ, SCHOTZINGER RJ, *et al.* Efficacy of the clinical agent VT-1161 against fluconazole-sensitive and -resistant *Candida albicans* in a murine model of vaginal candidiasis [J] . Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59 (9) : 5567–5573.
- [29] GARVEY EP, HOEKSTRA WJ, MOORE WR, *et al.* VT-1161 dosed once daily or once weekly exhibits potent efficacy in treatment of dermatophytosis in a guinea pig model [J] . Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59 (4) : 1992–1997.
- [30] BREAK TJ, DESAI JV, NATARAJAN M, *et al.* VT-1161 protects mice against oropharyngeal candidiasis caused by fluconazole-susceptible and -resistant *Candida albicans* [J] . J Antimicrob Chemother, 2018, 73 (1) : 151–155.
- [31] WIEDERHOLD NP, SHUBITZ LF, NAJVAR LK, *et al.* The novel fungal Cyp51 inhibitor VT-1598 is efficacious in experimental models of central nervous system Coccidioidomycosis caused by *Coccidioides posadasii* and *Coccidioides immitis* [J] . Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62 (4) : e02258-17.
- [32] GEBREMARIAM T, WIEDERHOLD NP, FOTHERGILL AW, *et al.* VT-1161 protects immunosuppressed mice from *Rhizopus arrhizus* var. *arrhizus* infection [J] . Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59 (12) : 7815–7817.
- [33] ELEWSKI B, BRAND S, DEGENHARDT T, *et al.* A phase II , randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of VT-1161 oral tablets in the treatment of patients with distal and lateral subungual onychomycosis of the toenail [J] . Br J Dermatol, 2021, 184 (2) : 270–280.