

## 【総説】

## Voriconazole の薬物動態

Nolan Wood

Pfizer Global Research and Development, UK\*

(平成 17 年 7 月 8 日受付・平成 17 年 8 月 22 日受理)

Voriconazole (VRCZ) は幅広い抗真菌スペクトルを有するトリアゾール系抗真菌薬であり、注射剤と錠剤の 2 剤形をもつ。VRCZ は経口投与でも消化管からの吸収に優れ、bioavailability も高い。ただし、高脂肪食摂取後の投与では、空腹時投与に比べて、吸収速度の遅延がみられるため、VRCZ は食間投与とすべきである。

VRCZ は組織移行性も良好であり、その濃度は主要真菌の MIC を上回っていた。脳・中枢神経への移行性も良好で、投与後 1~10 時間の血漿中濃度に対する脳脊髄液中濃度の比は 0.22~1.0 (中央値 0.46) であった。

VRCZ は、CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 によって代謝されるが、CYP2C19 には遺伝子多型が存在し、薬物代謝の個人差の一因と考えられている。日本人では poor metabolizer (PM) が約 19% を占め、第 I 相試験において遺伝子型別に血漿中 VRCZ 濃度を検討した結果、PM では血漿中 VRCZ 濃度が高いことがわかった。ただし、同じ遺伝子型の中でも個人間のばらつきは大きく、患者における曝露量には全身状態や併用薬などの要因も影響すると考えられ、CYP2C19 の遺伝子型のみから一律に投与量を決めることは困難である。

腎機能障害患者における投与は、VRCZ は腎排泄型ではないため、錠剤において用量調整の必要はない。しかし、注射剤の添加剤スルホブチルエーテル  $\beta$  シクロデキストリンは腎排泄型であり、腎機能障害患者で蓄積が生じる可能性がある。小児患者においては、成人と比べて血漿中 VRCZ 濃度が低いが、これは、小児では酵素活性が高くクリアランスが大きいためと考えられる。

本薬剤は loading dose が採用されており、静脈内投与における loading dose は、6 mg/kg を 12 時間おきに 1 日 2 回投与、2 日目以降は維持療法として 3 mg/kg、効果不十分の場合は 4 mg/kg の 1 日 2 回投与が勧められる。また経口投与においては、loading dose として 300 mg を 12 時間ごとに 2 回、2 日目以降の維持用量は 150~200 mg が適当である。

**Key words:** voriconazole, pharmacokinetics, CYP2C19, genetic polymorphism, loading dose

Voriconazole (VRCZ) は、米国ファイザー社が開発したトリアゾール系の抗真菌薬で、欧米 41 カ国で承認され、その多くの国で VFEND® の名称で販売されている。また日本においては、1996 年に第 I 相試験が開始され、2003 年に承認申請された。

VRCZ は fluconazole (FLCZ) の誘導体で (Fig. 1)、FLCZ の有する優れた特徴を保ちながら、FLCZ 低感受性または非感受性の *Candida glabrata*, *Candida krusei* などのカンジダ属をはじめ、クリプトコックス属などの酵母から、アスペルギルス属などの糸状菌まで抗菌スペクトルを広げた新規の抗真菌薬である。

VRCZ は注射剤と錠剤とがあり、その bioavailability の高さをはじめ、いくつかの薬物動態学的特徴を有する。ここでは、VRCZ の薬物動態学的特徴を述べ、その特徴を考慮した最適

な投与方法について考察する。

### I. VRCZ の吸収

VRCZ は経口投与時の消化管からの吸収に優れ、bioavailability は、欧米におけるデータでは約 96%<sup>1)</sup>、日本人を対象とした第 III 相試験ではほぼ 100% に近い。このことは、入院治療から外来治療に移行する際、点滴投与から経口投与へとスムーズな切り替えができる<sup>2)</sup>ことを意味し、臨床上非常に大きな利点である。

また、VRCZ の吸収は itraconazole (ITCZ) と異なり胃内の pH の変化に影響されず、ranitidine, cimetidine, omeprazole などとの併用も可能である。欧米における臨床試験では、高脂肪食摂取後の VRCZ 投与は空腹時投与に比べて曝露量は 80% 程度に低下し、また吸収速度の遅延がみられる (Fig. 2)<sup>3)</sup>ことから、経口薬の場合、VRCZ

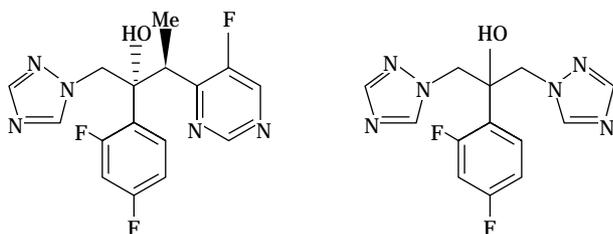
\* Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NG, UK

は食間投与とすべきである。

## II. VRCZ の組織分布, 組織移行

組織移行性と密接に関係している蛋白結合率は 58%<sup>1)</sup>と, FLCZ に比べて高いものの, amphotericin B や micafungin に比べて低く, 遊離型の占める割合が高いことが示された。また, この蛋白結合率は肝機能や腎機能による影響を受けないため, 腎障害, 肝障害患者でも同様に優れた組織移行性を示すことが示唆された。実際に欧米のデータ (日本人および外国人混合データ) をみると, VRCZ の定常状態における分布容積は 4.6 L/kg と高く, VRCZ は各組織に広範囲に分布することが示唆された。また, ほとんどの組織内濃度は血漿中濃度より高く, 主要真菌の MIC を上回っていた。脳・中枢神経への移行性も良好で, 投与後 1~10 時間の血漿中濃度に対する脳脊髄液中濃度の比は 0.22~1.0 (中央値 0.46)<sup>2)</sup>であった。吸収率や蛋白結合率などのデータを見ると, 欧米人と日本人の薬物動態はほぼ同様と考えられることから, 日本人においても欧米人と同様優れた組織移行性を示すものと考えられる。

VRCZ の薬物動態上の特徴として, 血漿中濃度の非線



Voriconazole

Fluconazole

Fig. 1. Chemical structure of voriconazole.

形性があげられる。VRCZ の投与量別血漿中濃度の推移を検討したところ, 非線形性の増加を示した (Fig. 3)。VRCZ の血漿中濃度が定常状態に達するまでの時間を検討した (欧州, 健康成人)。投与初日から VRCZ 200 mg を 1 日 2 回反経口投与したところ, 投与 6 日目に定常状態に達した。一方, 投与初日に loading dose として, 静脈内投与では 6 mg/kg, 経口投与では 400 mg をそれぞれ 12 時間ごとに投与すると, 1 日で定常状態に達した。Fig. 4 は, VRCZ 経口投与により, 投与初日に loading dose として 400 mg を 12 時間ごとに 2 回投与し, 2 日目からは維持用量である 200 mg を 1 日 2 回投与した際の血漿中 VRCZ 濃度の推移である。投与初日の loading dose 投与により, 投与開始 24 時間後には, すでに定常状態である 10 日目の血漿中濃度に近いことが示された。したがって, VRCZ を投与する際は, 投与初日は loading dose にて投与した後, 通常の維持投与へと切り換えることが勧められる。

## III. VRCZ の代謝

VRCZ は, チトクロム P450 (CYP) 酵素系により代謝を受ける。主要な全身循環代謝物は N-oxide 体 (UK-121, 265) であり, この代謝物は血漿中代謝物の約 72%, 尿中代謝物の 21% を占めた。一方, 尿中排泄される VRCZ 未変化体は 2% 未満であった (Fig. 5)<sup>3)</sup>。同一被験者において, 200 mg を 1 日 2 回投与した際の 10, 20, 30 日目の血漿中濃度-時間曲線に変化がないことから, 酵素誘導は起こらないと考えられる。

VRCZ の薬物動態において, 複数の被験者間でばらつきが大きいことが大きな特徴である (Fig. 6)。その理由は, VRCZ の代謝のプロセスにある。

VRCZ は, CYP のアイソザイムのうち CYP2C9, CYP2C19, およびその頻度は低いものの CYP3A4 によっ

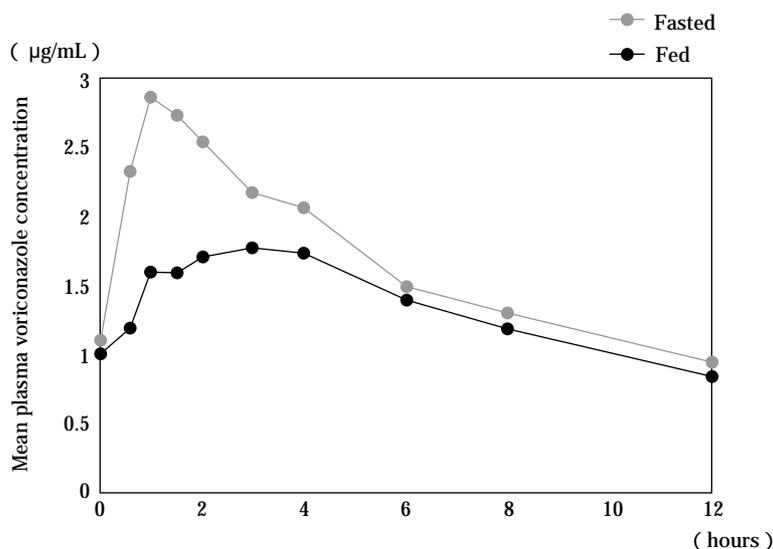


Fig. 2. High-fat meals reduce voriconazole exposure.

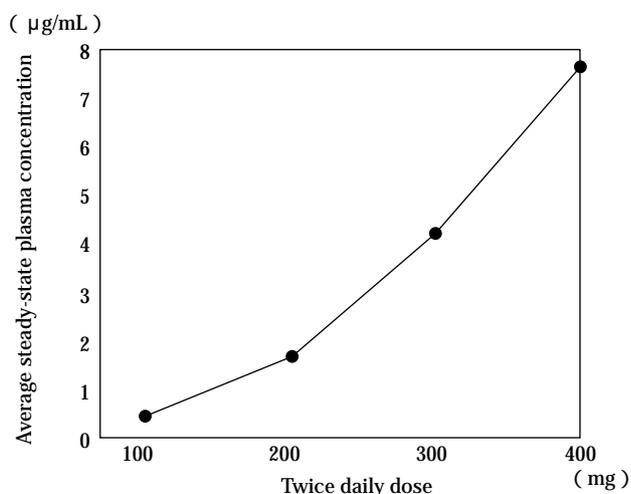


Fig. 3. Nonlinear pharmacokinetics.

て代謝される。そのうち、ヒトにおいて代謝の中心となる CYP2C19 には遺伝子多型が存在し、この多型が薬物代謝の個人差を生んでいると考えられている。CYP2C19 の遺伝子多型は、エクソン 4 とエクソン 5 における 1 塩基変異の組み合わせにより、1 対の遺伝子の双方で変異がみられる poor metabolizer (PM), どちらか片方に変異がみられる heterozygous extensive metabolizer (HEM), 双方とも変異がみられない homozygous extensive metabolizer (EM) の 3 つに分けることができる。白人では、圧倒的多数を占めるのが EM であり、PM はわずか 2% である。一方、日本人では PM が 19% を占め、実に 5 人に 1 人が PM であった (Table 1)。PM では薬物代謝がなかなか進まないため、血漿中濃度は通常の 4 倍になると報告されている<sup>6)</sup>。日本人における第 I 相試験では、遺伝子型別に血漿中 VRCZ 濃度を検討した結果、PM では血漿中 VRCZ 濃度が高く、HEM, EM では低いことがわか

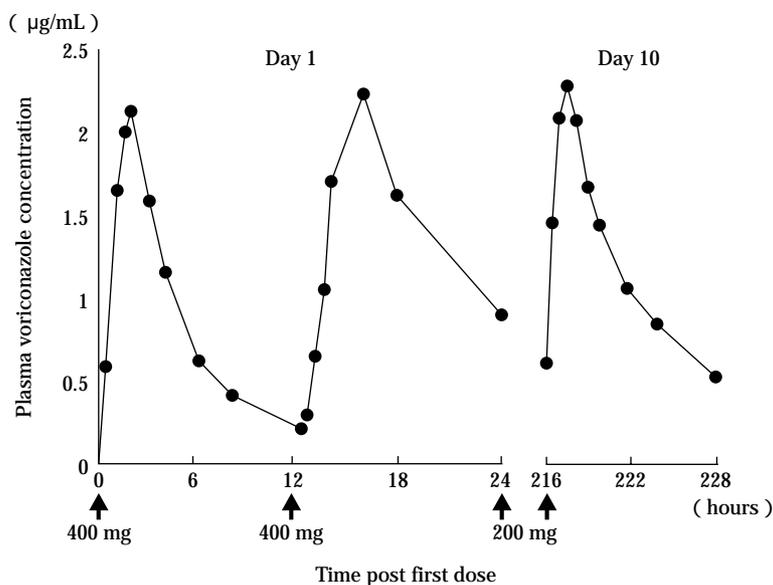


Fig. 4. Loading dose regimen.

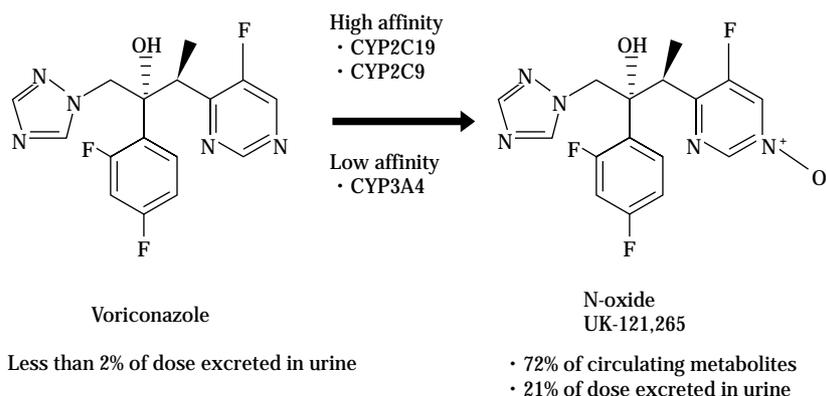


Fig. 5. Primary route of metabolism.

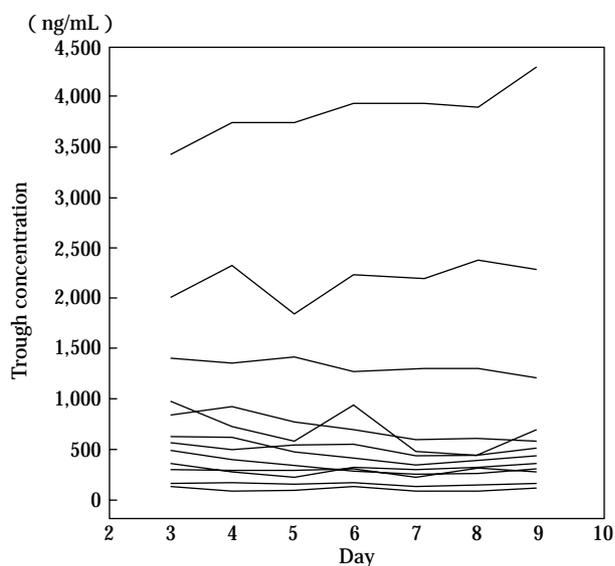


Fig. 6. Variability.

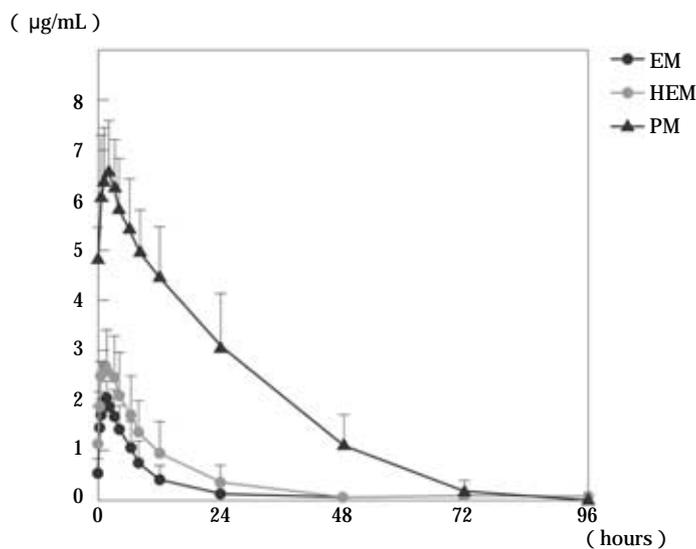
る (Fig. 7)。欧米の第 I 相試験を遺伝子型別にみると、日本人と同様に遺伝子型が定常状態の血漿中 VRCZ 濃度に影響を与えているが (Fig. 8), 同じ遺伝子型内でも数値のばらつきが大きいことが認められた。また、人種ごとの血漿中 VRCZ 濃度も、その中央値は白人、黒人、アジア人の順に高濃度となるが、やはり個人間のばらつきが大きい (Fig. 9)。患者における VRCZ の曝露量には全身状態や併用薬などの要因も影響すると考えられ、CYP2C19 の遺伝子型のみから一律に投与量を決めることは困難である。

#### IV. 特殊な患者群における薬物動態

患者における VRCZ の薬物動態は健康成人とほぼ同様で、吸収に優れ、bioavailability も高い。ただし肝障害患者では蓄積を生じる可能性があるため、軽度～中等度の肝機能低下がある患者では維持用量を半量にすることが望ましい。なお、重度の肝機能低下のある患者に対する使用経験はない。また、VRCZ は腎排泄型ではないため錠剤においては腎機能障害患者の用量を調整する必要はな

Table 1. Distribution of CYP2C19 genotype by racial group

CYP2C19 Genotype	% Caucasian	% Black	% Japanese	% Chinese
Poor	2	2	19	14
Heterozygous	26	28	46	43
Extensive	73	70	35	43



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

Fig. 7. Japanese phase I study-Influence of CYP2C19 genotype on steady-state voriconazole exposure.

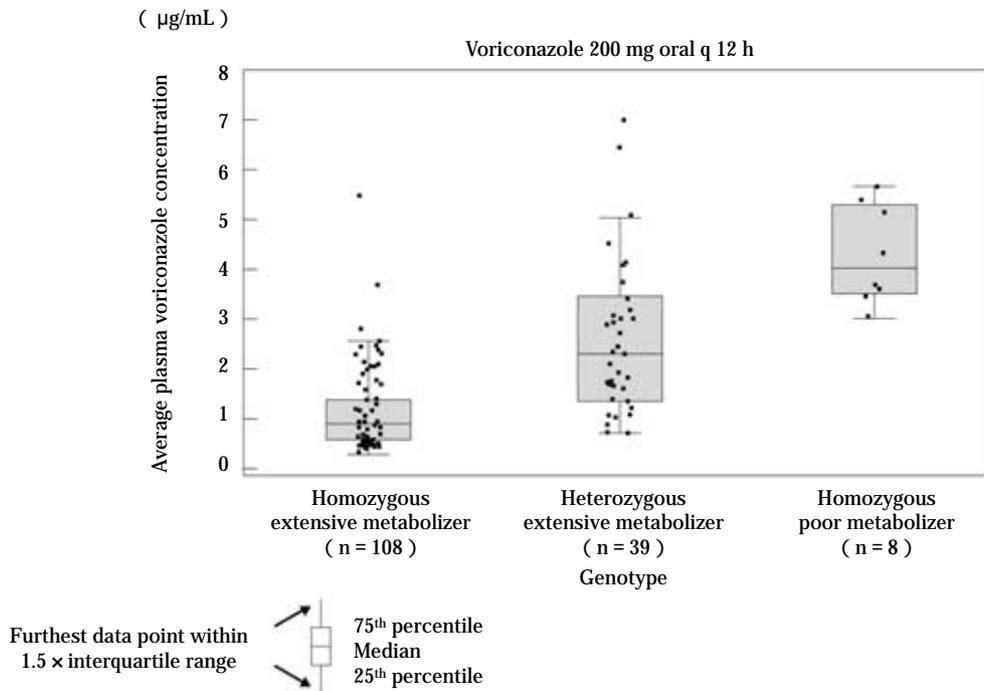


Fig. 8. Phase I studies-Influence of CYP2C19 genotype on steady-state voriconazole exposure.

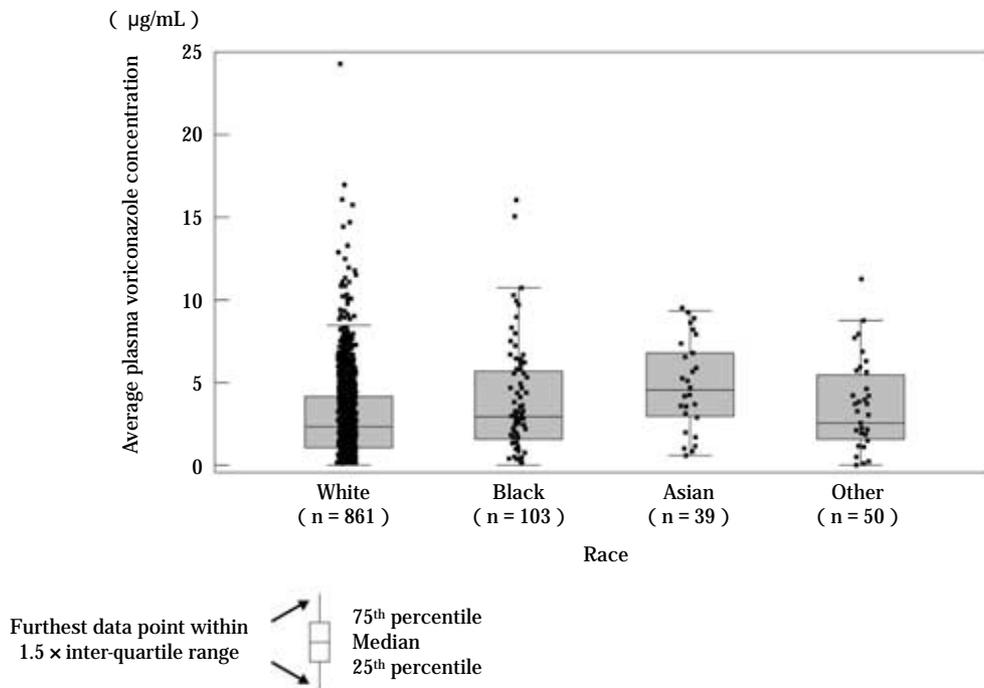


Fig. 9. Plasma voriconazole concentrations in different racial groups.

いが、注射剤中に溶解剤として調合されているスルホブチルエーテル $\beta$ シクロデキストリン(SBEC $\beta$ D)は腎排泄型であり、腎機能障害患者では蓄積が生じる可能性がある。したがって、クレアチンクリアランスが $50\text{ mL/}$

$\text{min}$ 以下の患者への注射剤投与は治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとし、血清クレアチニン値を観察し、上昇が認められた場合には経口薬への切り替えを考慮することが勧められる。

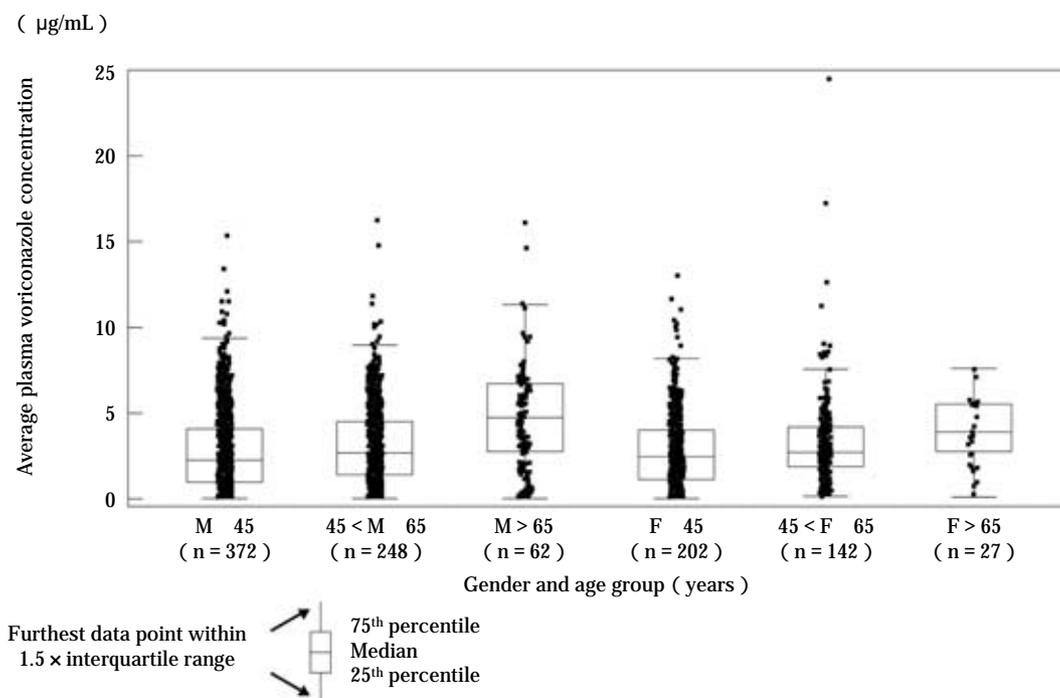


Fig. 10. Plasma voriconazole concentrations in gender and age groups.

Table 2. Summary of Drug-Drug Interactions

No Dose Adjustment	Dose Adjust ( Monitor )	Contraindicated
Cimetidine	Warfarin	Astemizole
Ranitidine	( prothrombin time )	Terfenadine
Indinavir	Cyclosporine	Cisapride
Macrolide antibiotics	tacrolimus	Pimozide
Prednisolone	( blood levels )	Quinidine
Digoxin	Sulphonylureas	Barbiturates
Mycophenolate	( glucose )	( long acting )
	Statins ( CPK )	Carbamazepine
	Benzodiazepines	Sirolimus
	Vinca alkaloids	Rifampicin + Rifabutin
	Omeprazole	Ergot Alkaloids
	( halve dose )	Efavirenz
	Phenytoin ( levels ) and adjust voriconazole	

Table 3. Voriconazole dosage and administration

	Intravenous	Oral ( Patients 40 kg and above* )
Loading dose regimen ( first 24 hours for 2 doses )	6 mg/kg q 12 h	300 mg q 12 h 400 mg q 12 h**
Maintenance dose ( after first 24 hours )	3 mg/kg bid or 4 mg/kg bid	150 mg bid or 200 mg bid

\*Oral doses should be halved in adults weighing < 40 kg.

\*\*Depending on symptoms or where effect is insufficient.

年齢および性別でみると、若年男性と比べて若年女性で、また若年男性に比べて高齢男性で、より血漿中 VRCZ 濃度が高いことが示されたが (Fig. 10)、安全性に影響はみられなかった。小児患者においては、成人と比べて血漿中 VRCZ 濃度が低い<sup>7)</sup>が、これは、小児では酵素活性が高くクリアランスが大きいためと考えられる。したがって、小児に投与する際は増量する必要がある。CYP2C19 が主要な代謝酵素で、個人間のばらつきが大きいという点は成人と共通している。

#### V. VRCZ の薬物相互作用

*In vitro* および健康成人において VRCZ の薬物相互作用を検討し、①相互作用がない、②相互作用はあるが用量の調節は必要ない、③相互作用があり用量調節や併用療法時のモニタリングが必要である、④禁忌の 3 つのカテゴリーに分類した (Table 2)。Cimetidine は胃内 pH を上昇させるが用量の調節は必要ない。一方、warfarin は、VRCZ との併用により血漿中 warfarin 濃度が上昇するため、併用時はプロトロンビン時間のモニタリングまたは適切な抗血液凝固試験の実施が推奨される。さらに rifampicin、rifabutin (日本未発売) は、CYP を非常に強力に誘導するため、これらの薬剤と VRCZ を併用すると、血漿中 VRCZ 濃度が顕著に低下することから、併用禁忌となっている。

#### VI. 結 語

VRCZ の薬物動態は、吸収に優れ、非線形の動態を示すのが特徴である。また、主要な代謝酵素である CYP2C19 に遺伝子多型が存在するため、被験者間の血漿中 VRCZ 濃度のばらつきが大きい。この特徴は、健康成人と患者の両群で同様に認められた。

以上をふまえ、日本人における VRCZ の推奨用量を示

す (Table 3)。まず成人においては、静脈内投与における loading dose は 6 mg/kg を 12 時間おきに 1 日 2 回投与、2 日目以降の維持療法は 3 mg/kg、効果不十分の場合は、4 mg/kg の 1 日 2 回投与が勧められる。

経口投与においては、欧米での loading dose は 400 mg だが、日本においては 300 mg が、また維持用量は 150 ~ 200 mg が適当である。ただし、体重 40 kg 未満の場合は、半量に減量する必要がある。

VRCZ の代謝をよく理解したうえで、適正使用をすることが重要である。

#### 文 献

- 1) メディカルレター <日本語版> 18: 63 ~ 65, 2002
- 2) Purkins L, Wood N, Ghahramani P, et al: Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous to oral-dose escalation regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 2546 ~ 2553, 2002
- 3) Purkins L, Wood N, Kleinermans D, et al: Effect of food on the pharmacokinetics of multiple-dose oral voriconazole. *Br J Clin Pharmacol* 56 (Suppl 1) 17 ~ 23, 2003
- 4) Roffey S J, Cole P, Comby D, et al: The disposition of voriconazole in mouse, rat, rabbit and guinea pig, dog and human. *Drug Metab Dispos* 31: 731 ~ 741, 2003
- 5) Lutsar I, Roffey S, Troke P: Voriconazole concentrations in the cerebrospinal fluid and brain tissue of guinea pigs and immunocompromised patients. *Clinical Infectious Diseases* 37: 728 ~ 732, 2003
- 6) Johnson L B, Kauffman C A: Voriconazole: a new triazole antifungal agents. *Clin Infect Dis* 36: 630 ~ 637, 2003
- 7) Walsh T J, Lutsar I, Driscoll T, et al: Voriconazole in the treatment of aspergillus, scedosporiosis and other invasive fungal infection. *Pediatr Infect Dis J* 21: 240 ~ 248, 2002

## Pharmacokinetics of voriconazole

Nolan Wood

Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NG, UK

Voriconazole ( VRCZ ) a broad-spectrum triazole, is served in two dosage forms-injection and tablet. VRCZ shows excellent absorption and high bioavailability even in oral administration. It must be administered, however, between meals because absorption is delayed after fatty food intake compared to fasting administration.

VRCZ shows excellent tissue penetration with the concentration in tissues exceeding the MIC of major fungal species. VRCZ also penetrates well into the cerebrospinal fluid ( CSF ) In humans, 1-10 h after receipt of VRCZ, the ratio of CSF to plasma concentration ranged from 0.22 to 1.0 ( median, 0.46 )

Three microsome enzymes are involved in VRCZ metabolism, CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4, and polymorphisms in CYP2C19 may result in individual differences in VRCZ metabolism. In a phase I study, subjects classified as poor metabolizers ( PM ) which would include 19% of the Japanese population, had higher serum VRCZ concentrations than other subjects. Because VRCZ concentration varies greatly among individuals of the same genotype and the condition of a patient, however, a concomitant drug or the like will influence the exposure of VRCZ, it is difficult to adjust the amount of VRCZ by genotyping alone.

In patients with renal damage, VRCZ dose adjustment is not required when administered in tablet form because VRCZ is not excreted by the kidneys. One agent added to the injection formula, sulfobutylether- $\beta$ -cyclodextrin, is excreted by the kidneys, however, and may accumulate in patients with renal damage. Children show lower serum VRCZ concentration than adults, probably due to higher enzyme activity and more rapid drug clearance.

This drug is given with a loading dose. The loading dose in intravenous administration is 6 mg/kg administered twice a day every 12 hours. For dosage from day 2 onward, it is recommended to administer 3 mg/kg for maintenance therapy and 4 mg/kg twice a day if the effect is insufficient with that amount. With oral administration, it is appropriate to administer 300 mg twice a day every 12 hours for the loading dose and 150-200 mg for the maintenance dose from the second day 2 onward.