

# TDM ガイドラインに基づくボリコナゾール投与時の問題点への薬物動態学的アプローチ

萩原 真生<sup>1,2)</sup>・加藤 秀雄<sup>3)</sup>・横山 優樹<sup>3)</sup>・塩田 有史<sup>3,4)</sup>・柴田 祐一<sup>3)</sup>  
渡邊 弘樹<sup>2,4)</sup>・浅井 信博<sup>2,4)</sup>・小泉 祐介<sup>2,4)</sup>・山岸 由佳<sup>2,4)</sup>・三嶋 廣繁<sup>2,4)</sup>

<sup>1)</sup> 愛知医科大学分子疫学・疾病制御学寄附講座\*

<sup>2)</sup> 同 感染症科

<sup>3)</sup> 同 薬剤部

<sup>4)</sup> 同 感染制御部

受付日：2018年10月29日 受理日：2019年1月29日

ボリコナゾール（VRCZ）は広域な抗真菌スペクトルを有するアゾール系の深在性真菌症治療薬の一つであり、侵襲性肺アスペルギルス症を含む深在性真菌症患者に対して臨床効果と血中濃度の関連性が認められている。現在、VRCZは薬物治療モニタリング（TDM）の実施可能な唯一の抗真菌薬であり、血中濃度測定結果による用量調節が推奨されている。2016年に発刊された『抗菌薬 TDM ガイドライン 2016』（以下、TDM ガイドライン）では、VRCZの有効治療域は、血中トラフ濃度が1.0～2.0 μg/mL以上を推奨しており、血中トラフ濃度が4.0～5.0 μg/mLを超えると視覚障害や肝障害などの発現リスクが高まるとしている。しかし、添付文書やTDMガイドラインに沿って、VRCZを臨床で使用する場合、真菌感染症の種類や感染部位、患者の重症度にかかわらずVRCZの目標血中濃度は一定でいいのかといった問題に対しては依然として疑問が残る。その他にも、VRCZはcytochrome P450の一つであるCYP2C19の遺伝子多型が薬物代謝における変動の主要な決定因子と考えられているが、現状では臨床現場でCYP2C19の遺伝子多型を患者ごとに測定するのは非現実的であり、特にPoor metabolizerが疑われる患者のVRCZの投与設計には難渋することが多々認められる。また、既報によってVRCZによる肝障害の発症率は血中濃度と相関性が多数示されている一方で、本邦でのVRCZ投与症例において、血中濃度と中枢性症状（幻覚・幻視）や視覚障害の関連性に関する報告は依然として限られている。そのため、これらの情報がVRCZを臨床で使用するうえで有用な情報になると考えられる。本稿では、上内容のTDMガイドラインに基づくVRCZ投与時の臨床的な問題点に対して自験例を含め薬物動態学的考察を含めた報告を行う。

**Key words:** voriconazole, population pharmacokinetics, therapeutic drug monitoring (TDM)

## はじめに

ボリコナゾール（VRCZ）は広域な抗真菌スペクトルを有するアゾール系の深在性真菌症治療薬の一つである。VRCZは侵襲性肺アスペルギルス症を含む深在性真菌症患者に対して臨床効果と血中濃度の

関連性が認められることから<sup>1)</sup>、現在、薬物治療モニタリング（Therapeutic drug monitoring：TDM）の実施可能な唯一の抗真菌薬である。TDMの実用化を目的として2016年に発刊された『抗菌薬 TDM ガイドライン 2016』（以下、TDM ガイドライン）では、VRCZによる治療開始後、臨床効果が乏しい場

\*愛知県長久手市岩作雁又1番地1

合や肝機能障害が認められた場合（推奨度：B-II）、視覚障害発生時（C1-III）、治療前から肝機能障害を有する患者に投与する場合（C1-III）、外来治療による長期投与症例（C1-III）、重症真菌感染症例（C1-III）、cytochrome P450（CYP）により代謝される薬剤を併用する場合（B-II）、移植レシピエントに対する予防投与時（C1-III）、小児に対して使用する場合（C1-III）には有効性・安全性を高める目的で、血中濃度測定結果による用量調節を推奨している。

TDMガイドラインでは、VRCZの有効治療域は血中トラフ濃度が1.0~2.0  $\mu\text{g/mL}$ 以上を推奨しており、トラフ濃度が4.0~5.0  $\mu\text{g/mL}$ を超えると視覚障害や肝障害などの発現リスクが高まるとの記載がある。しかし、臨床において、添付文書やTDMガイドラインの推奨投与量に従ってVRCZの投与設計を行う際に生じる問題の一つとして、Poor metabolizer（PM）への対応が挙げられる。その他にも、VRCZにおける内服薬の投与量設計を患者の体重換算にすべきか？ VRCZの指標域については患者の感染部位や重症度にかかわらず一定でいいのか？ などといった問題が依然としてある。また、VRCZによる有害事象[肝障害・中枢性症状(幻覚・幻視)・視覚障害]については、肝障害と血中濃度との関係の報告は多数認められているものの、特に本邦における中枢性症状(幻覚・幻視)・視覚障害と血中濃度との相関性や好発時期についての情報は未だ不足しており、これらの情報が今後のVRCZの臨床における使用に際し、有益な情報になると考えられる。そのため、本稿では、TDMガイドラインに基づいたVRCZの投与設計に際して、臨床現場で直面するであろういくつかの問題に対して、薬物動態(PK)学的な視点から、当院で検討したデータや既報に基づいてまとめた。

#### I. VRCZの投与設計について

VRCZのPK学的な特徴として、非線形性のPKを示すこと<sup>2,3)</sup>の他に、体内動態が比較的不安定で、個人により大きな変動を認めることが挙げられる<sup>4)</sup>。また、VRCZはいくつかの酵素によって代謝されることが明らかになっているが、その中でも特に、CYP2C19の遺伝子多型が薬物代謝における変動の主要な決定因子と考えられている<sup>5)</sup>。そのため、その代謝酵素の活性が低下している患者では、VRCZ

の代謝が遅延し、血中濃度が高くなるため、有害事象の発現リスクが上昇するとの報告がある<sup>6)</sup>。現在までに、CYP2C19の遺伝子多型解析の結果がVRCZの投与量適正化に有用であった報告も多数認められている<sup>7)</sup>。しかし、現在の臨床現場ではCYP2C19の遺伝子多型を患者ごとに測定するのは困難である。さらに、現在、VRCZは血中濃度測定のために採血を行い、当日にその結果が医師もしくは薬剤師の手元に返ってくることはまれであるため、初回TDM施行時にVRCZの血中濃度が指標域よりも高値を示し、患者がPMと疑われる場合、今後の治療方針としてVRCZの継続投与が望ましいとされる場合、その後の投与設計に難渋することがしばしば認められる。

そこで、当院において平成27年1月から平成28年12月までに入院した患者のうち、TDMガイドラインに沿ってVRCZが投与され、血中濃度を測定した患者61名を対象とし、PK解析を行い至適投与方法の検討を行った(Table 1)。PK解析には、VRCZ投与開始から初回採血までの投与歴と血中濃度データ、VRCZのPKに影響を及ぼす可能性のある因子(患者の年齢、体重、アルブミンなど)とWinNonlin(ver.6.3)を用いて、母集団PK解析を行った(個体間変動:指数誤差モデル)。PK/薬力学(PD)解析は、当院の患者を対象として行った母集団PK解析によって得られたパラメータを用いて、VRCZの各種投与量別におけるPK/PDパラメータが指標域を達成する割合をモンテカルロシミュレーション(Oracle Crystal Ball)を用いて求めた。なお、VRCZのPK/PDパラメータは遊離型薬物濃度のArea under the blood concentration curve(AUC)/最少発育阻止濃度(Minimum inhibitory concentration: MIC)  $\geq 20\sim 25$ <sup>8)</sup>を用いた。その結果、初回のTDM施行時にVRCZの血中トラフ濃度が5  $\mu\text{g/mL}$ 以上を示した患者群(Group 1, PM疑い群: n=21)とそれ以外の患者群(Group 2: n=40)ともにVRCZに対するMICが1  $\mu\text{g/mL}$ の真菌に対しては、添付文書で推奨されている投与量(維持量: 3~4 mg/kg 1日2回投与)ではPK/PDパラメータ(AUC/MIC  $\geq 20\sim 25$ )への到達率が80%を下回ることが明らかになり、MICが1  $\mu\text{g/mL}$ 以上の真菌に対しては、VRCZの用法・用量(3~4 mg/kg 1日2回投与)では指標域に到達しないこ

Table 1. Clinical backgrounds

	Group 1*	Group 2**	p value
Sex (male/female)	17/4	23/17	0.09
Age (years)	76 [54-91]	74 [24-92]	0.17
Weight (kg)	55 [38.8-67.2]	51.2 [33.0-67.6]	0.14
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.5 [14.6-25.3]	18.9 [12.0-30.9]	0.34
IBW (kg)	57.7 [49.5-65.8]	58.5 [42.8-66.8]	0.30
Albumin (g/dL)	2.7 [2.1-4.0]	2.4 [1.3-3.9]	0.25
Serum creatinine (mg/dL)	0.71 [0.41-3.88]	0.62 [0.34-6.48]	0.69
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	80 [9-137]	88 [7-181]	0.63
AST (U/L)	27 [11-91]	26 [10-359]	0.60
ALT (U/L)	26 [2-80]	22 [3-694]	0.71
ALP (U/L)	287 [127-554]	278 [89-1,492]	0.28
BUN (mg/dL)	14.8 [5.7-39.1]	15.3 [4.9-76.9]	0.28
Total bilirubin (mg/dL)	0.62 [0.21-1.34]	0.49 [0.21-5.01]	0.68
CRP (mg/dL)	3.88 [0.03-29.00]	2.30 [0.05-23.63]	0.55
WBC (10 <sup>3</sup> /μL)	5.0 [6.6-12.5]	5.4 [0.4-25.0]	0.50
Hb (g/dL)	9.6 [6.6-12.5]	9.7 [6.2-14.0]	0.90
PLT (10 <sup>3</sup> /μL)	155 [19-757]	173 [3-713]	0.56
β-D-glucan	20.0 [5-208]	29.4 [5-479]	0.26
VRCZ dose (mg/kg)	5.8 [3.7-6.2]	5.5 [2.7-9.8]	0.87
Period of administration (days) †	6 [3-12]	5 [3-12]	0.16
First VRCZ trough concentration (μg/mL)	6.25 [5.03-13.27]	2.71 [0.09-4.89]	<0.01

BMI, body mass index; IBW, ideal body weight; eGFR, estimated glomerular filtration rate; AST, serum aspartate aminotransferase; ALT, serum alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; BUN, blood urea nitrogen; CRP, serum C-reactive protein; WBC, white blood cell; Hb, hemoglobin; PLT, platelet; VRCZ, voriconazole.

†: period of administration (days) until first therapeutic drug monitoring.

Continuous data are shown as median values [minimum-maximum]. Group 1\* includes patients with high VRCZ trough levels (more than 5 μg/mL) at the first therapeutic drug monitoring. Group 2\*\* included patients with normal VRCZ trough levels (less than 5 μg/mL) at the first therapeutic drug monitoring.

Table 2. Recommended VRCZ regimens by Monte Carlo simulation

VRCZ MIC (μg/mL)	Recommended VRCZ regimen	
	Group 1*	Group 2**
2	No	No
1	5 mg/kg twice daily	7 mg/kg twice daily
0.5	3 mg/kg twice daily	4 mg/kg twice daily
0.25	2 mg/kg twice daily	3 mg/kg twice daily
0.12	1 mg/kg twice daily	3 mg/kg twice daily

VRCZ, voriconazole.

No: there were no patients who received daily doses of 1 to 10 mg/kg twice daily.

The pharmacokinetic/pharmacodynamic target (*free* AUC/MIC ≥ 20-25) can be achieved with the recommended regimen in more than 80% of cases with more than 80% certainty by Monte Carlo Simulation (n = 5,000). Group 1\* includes patients with high VRCZ trough levels (more than 5 μg/mL) at the first therapeutic drug monitoring. Group 2\*\* included patients with normal VRCZ trough levels (less than 5 μg/mL) at the first therapeutic drug monitoring.

とが示唆された (Table 2)。しかし、真菌の薬剤感受性試験を行うことができる施設も依然として限られている。過去に行われた全国サーベイランスの結果 (Table 3) では、カンジダ属やアスペルギルス

属の真菌に対して、VRCZのMIC<sub>90</sub>は0.5 μg/mL以下となっており、VRCZの薬剤感受性は比較的良好な値が示されている<sup>9)</sup>。そのため、現在のVRCZにおける推奨投与量で良好な治療効果が期待できる

Table 3. VRCZ susceptibility data

Species (n)	VRCZ MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	VRCZ MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	Range
<i>Candida albicans</i> (50)	0.015	0.03	$\leq 0.008-0.06$
<i>Candida glabrata</i> (50)	0.12	0.25	0.06-0.5
<i>Candida parapsilosis</i> (50)	0.015	0.03	$\leq 0.008-0.03$
<i>Candida tropicalis</i> (50)	0.06	0.12	0.03-0.25
<i>Candida krusei</i> (50)	0.25	0.25	0.06-0.5
<i>Candida guilliermondii</i> (50)	0.12	0.12	0.03-0.25
Other <i>Candida</i> spp. (30)	0.03	0.25	$\leq 0.008-0.25$
<i>Aspergillus fumigatus</i> (100)	0.12	0.25	0.03-0.25
<i>Aspergillus niger</i> (50)	0.12	0.25	0.06-0.25
<i>Aspergillus flavus</i> (50)	0.25	0.25	0.12-0.5
<i>Aspergillus terreus</i> (50)	0.25	0.25	0.12-0.5
Other <i>Aspergillus</i> spp. (30)	0.25	0.5	0.06-0.5

(Modified from Reference 9)

VRCZ, voriconazole.

ものの、当然のことながら、各施設において真菌の薬剤感受性は異なるため、今後、最適な VRCZ における投与設計のためには原因となる真菌の薬剤感受性試験結果を考慮することが好ましい。また、初回 TDM 施行時に VRCZ の血中濃度が高値（初回血中トラフ濃度  $5 \mu\text{g/mL}$  以上）を示した患者の投与設計をどうしたらよいかといった問いに対しては、VRCZ の MIC が  $\leq 0.12 \sim 0.25 \mu\text{g/mL}$  の原因菌による真菌感染症には、維持投与 1 回  $1 \sim 2 \text{ mg/kg}$  1 日 2 回で指標域（血中トラフ濃度  $2 \sim 5 \mu\text{g/mL}$ ）への到達率が 80% 以上であった一方で、VRCZ の MIC が  $0.5 \mu\text{g/mL}$  以上の場合、指標域（血中トラフ濃度  $2 \sim 5 \mu\text{g/mL}$ ）を 80% 以上達成できる投与方法がないため、VRCZ の投与は推奨されないことが示唆された。

また、VRCZ 投与時における遺伝子多型に関する問題では、併用薬との相互作用が考えられる症例の投与設計も難渋することが多数見受けられる。TDM ガイドラインでは、VRCZ の PK に影響を及ぼすことが示されている CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 と相互作用を引き起こす薬剤の併用には、血中濃度の変動に注意する必要があるとの記載がある。また、VRCZ の相互作用に関する研究では、CYP3A4 阻害剤と VRCZ を同時投与すると、VRCZ の曝露量が持続し、有害事象の発現につながる可能性があるとしている<sup>10)</sup>。しかし、その影響を与えうる薬剤の種類は多岐にわたり、その程度はさまざまであるため、画一的な推奨投与量の設定がきわめて難しい。なお、CYP2C19 の遺伝子多型を認める（もしくは

疑われる）患者に対し、CYP2C9 や CYP3A4 の活性に影響を及ぼす薬剤を併用することは VRCZ の血中濃度に影響を与える可能性が高いが、VRCZ の曝露量は、薬-薬および薬-疾患の相互作用により複雑化されるため、このような症例では、遺伝子多型に基づいた投与量の調節は推奨されていない<sup>9)</sup>。

その他にも、臨床において、VRCZ における初期投与量の調節は、添付文書によれば年齢、体重によって決定されている。特に内服薬では、成人または小児、体重が  $40 \text{ kg}$  以上または未満かといった基準でのみ、投与量が異なることになる。しかし、TDM ガイドラインでは、肥満患者の場合、添付文書に記載があるような経口薬の固定用量では血中濃度は低くなるため、体重あたりの用量（注射に準ずる）で投与量の調節を行うことを推奨している。さらに、当院の VRCZ 投与患者（非肥満患者）をレトロスペクティブに調査したところ、VRCZ の経口薬投与時（維持量として）に血中濃度が指標域（ $2 \sim 5 \mu\text{g/mL}$ ）内に入っていた患者の割合は、全体で 70.6%（Group 1 は 44%、Group 2 は 73%）であった（Table 4）。また、同じデータを用いて、体重換算した VRCZ の投与量と血中濃度が指標域（ $2 \sim 5 \mu\text{g/mL}$ ）内に入っていた患者の割合との関係を調べてみると、VRCZ が  $2 \sim 4 \text{ mg/kg}$  1 日 2 回投与された患者では、指標域への到達率が 85%（Group 1 は 75%、Group 2 は 87%）と良好な値を示した（Table 4）。このことから、肥満患者だけでなく、非肥満患者でも VRCZ の注射薬のみならず内服薬においても患者の体重換算による投与量の設計が初回投与量の設計には好ま

Table 4. Relationship between the oral dose of VRCZ and the frequency of patients showing ideal VRCZ blood trough concentrations

VRCZ dose (mg twice daily)	% (n) †	
	Group 1* (n = 9)	Group 2** (n = 42)
250	0 (0/1)	100 (2/2)
200	0 (0/3)	72 (13/18)
150	100 (1/1)	75 (9/12)
100	100 (2/2)	80 (8/10)
50	50 (1/2)	No
Total	44	73
VRCZ dose (mg/kg twice daily)		
1-2	50 (1/2)	No
>2-3	100 (2/2)	100 (8/8)
>3-4	50 (1/2)	80 (12/15)
>4	0 (0/3)	68 (13/19)

VRCZ, voriconazole.

† : The frequency of patients showed ideal VRCZ blood trough concentration (2-5 µg/mL). No: there were no patients.

Group 1\* includes patients with high VRCZ trough levels (more than 5 µg/mL) at the first therapeutic drug monitoring. Group 2\*\* included patients with normal VRCZ trough levels (less than 5 µg/mL) at the first therapeutic drug monitoring.

しいことが示唆された。だが、既報によると、21名の肥満患者を対象としたPK試験において、VRCZの内服薬を同一投与量（1回4 mg/kg 1日2回）で投与したところ、肥満患者では血中濃度が高くなり、指標域を超える患者が有意に多くなったとの報告がある<sup>11)</sup>。加えて、VRCZの内服薬は、食間投与で注射薬と同等のbioavailabilityが得られるため、用量の変更は基本的には必要ないとしているが<sup>12)</sup>、近年の報告ではbioavailabilityが60~90%となる報告もあり、特に経口薬においてはPKの変動が顕著である<sup>13)</sup>。そのため、TDMガイドラインでは、注射薬から内服薬への変更時には、血中濃度の測定を推奨しているが、適切な投与量については今後の検討が待たれる。

## II. VRCZにおける血中濃度の指標域について

TDMの実用化を目的としたTDMガイドラインの中で、VRCZの有効治療域は、トラフ濃度が1.0~2.0 µg/mL以上を推奨しており、血中トラフ濃度が4.0~5.0 µg/mLを超えると視覚障害や肝障害などの発現リスクが高まるとしている。VRCZの血中濃度と有効性に関しては、血中トラフ濃度が1~2 µg/mL以上で高い奏効率が認められたとする報告が国内外で多数されている<sup>1,14~16)</sup>。しかし、真菌感染症の種類や感染部位、患者の重症度にかかわらず

VRCZの目標血中濃度は一定でいいのかといった問題に対しては依然として疑問が残る。VRCZは播種性カンジダ症モデルマウスを使用したPK/PD試験 [*Candida albicans* 10株に対して、VRCZの投与を24時間行った結果（腎組織中の菌数の変化を測定）]において、VRCZの血中濃度が上昇するほど抗真菌活性は上昇し、PK/PDパラメータの中では遊離型薬物のAUC/MICがその抗真菌効果と最も良好な相関を示した<sup>8)</sup>。ただ、臨床の現場でAUCをTDMごとに測定することは非現実的であるため、その代替として、VRCZの血中AUCと比例関係にあり、高い相関関係にある血中トラフ濃度が測定されている<sup>17)</sup>。

既報によると、深在性真菌症と診断され、VRCZが投与された患者（50名）を対象にして臨床試験を行った結果<sup>1)</sup>、血中トラフ濃度が低値（1 µg/mL以下）であった患者は、VRCZの非奏効率が46%であり、血中トラフ濃度が1 µg/mLより高値であった患者では15%であった。また、301名の深在性真菌症の患者を対象にした臨床試験では、VRCZの投与量（注射薬）を負荷投与1回6 mg/kg 1日2回、維持投与1回4 mg/kg 1日2回、内服薬への変更の場合は1回200 mg 1日2回（経口薬から開始した場合は、負荷投与400 mgもしくは、患

者の体重が40 kg未満の場合は300 mgを1日2回投与、維持投与200 mg 1日2回投与)としたところ、VRCZの奏効率は50%であった(VRCZ投与前の抗真菌薬による治療が効果不良であった症例だけでは47%、適切な抗真菌薬治療がないためVRCZを使用した症例では68%)。この中で、原因真菌別にVRCZの奏効率を調査してみると、アスペルギルス感染症では43.7%、カンジダ感染症では57.5%、クリプトコックス感染症では38.9%であった<sup>18)</sup>。このように、原因となった真菌による感染症によってVRCZの奏効率に違いが認められた。さらに、出現頻度の高い、侵襲性アスペルギルス感染症と侵襲性カンジダ感染症だけに注目してみると、中枢神経系の侵襲性アスペルギルス感染症(33.3%)と、播種性の侵襲性カンジダ感染症(45.5%)が最も低い奏効率を示した。すなわち、VRCZの奏効率は、感染臓器によっても多少は異なることが示されている<sup>18)</sup>。以上のことから、最適な血中濃度指標域は未だ検討中であるが、現段階では特に感染部位によってはVRCZの血中濃度を(指標域内で)比較的高い値に設定することで、奏効率の改善が期待できる。

その他にも、患者の重症度や感染部位によって、投与される薬剤のPKが変化することがいくつかの抗菌薬で認められている<sup>19)</sup>。そのため、当院において、VRCZを投与してTDMを行った患者61名を対象として、患者の重症度を示すSOFA scoreやCRP(膠原病でも上昇するため正確な患者の状態を表さない場合もある)と、母集団PK解析によって得られたPKパラメータから、患者個々の分布容積とクリアランスを算出し、それらの相関性を調べた。その結果、これらには強い相関は認められなかった(相関係数: $r < 0.5$ )。そのため、当院の結果ではVRCZのPKパラメータであるクリアランスと分布容積は患者の重症度によって大きな影響を受けない可能性が示唆された。しかし、Veringaらは、炎症症状の改善がVRCZの代謝へ与える影響を調査するために、34名(18歳以上)を対象にしたプロスペクティブ試験を行った結果、VRCZの未変化体と主要代謝物であるVRCZ-N-oxideの血中濃度は489点を得られ、代謝比率(VRCZ-N-oxide濃度/未変化体VRCZ濃度)は、CRPの上昇により減少傾向を示したことから、VRCZの代謝速度が低下したことを報告している<sup>20)</sup>。ヒトにおけるVRCZの推定代

謝経路中の、主循環代謝物(UK-121, 265)の各種真菌に対するMICはVRCZの約100倍で、UK-121, 265は本剤の薬効に寄与しないと考えられており、その他の代謝物も抗真菌活性はもたないことから、Veringaらの結果は、VRCZの代謝は患者における炎症の程度によって影響を受け、VRCZ(未変化体)の濃度を変化させる可能性が示唆されている。その他にも、ICUへ入室中の22名の患者から検体を採取した結果、血中のアルブミン濃度が高くなるとVRCZのタンパク結合率は高くなる(抗真菌活性をもつ遊離型薬物濃度が低くなる)との報告もある<sup>20)</sup>。そのため、患者の栄養不良状態や重症患者などで血液中のアルブミン濃度が低下すると、VRCZの血中濃度は指標域内に入っている遊離型薬物濃度が高いため、有害事象が生じやすくなる可能性を示唆しており、VRCZは未変化体のみが抗真菌活性を有することから、今後、遊離型薬物濃度の測定が望ましいことが示唆された。また、TDMガイドラインでは、通常投与では5~7日目にVRCZの血中濃度は定常状態に達するため採血はその時点で行うことを推奨しているが、その炎症(もしくは重症度)によるVRCZの代謝能の低下やタンパク結合率の変化がVRCZ血中濃度の適正な指標域へあたえる影響や適正な採血ポイントへの影響はまだ検討されていないことから、今後の検討が待たれる。

### III. VRCZによる副作用について

VRCZ投与時に認められる特徴的な有害事象として肝障害の他に中枢性症状(幻覚・幻視)と視覚障害が報告されている。多数の既報によって、VRCZによる肝障害の発症は血中濃度と相関性が認められており<sup>1,21)</sup>、TDMガイドラインでは安全性の面からトラフ値が $\geq 4\sim 5 \mu\text{g/mL}$ の場合に肝障害に注意を促している。花井らは2009年1月~2013年12月にVRCZが投与された成人患者で、血中トラフ濃度測定が実施された患者(63名)をレトロスペクティブに調査(除外基準:VRCZ投与前にすでにウイルス性肝炎、アルコール性肝障害、胆管炎等の明確な肝機能障害を有する患者)したところ、肝機能を示すいずれかの検査値に異常値が認められた患者は、VRCZの血中濃度が上昇するにつれて増加し、VRCZの投与開始から7~10日後に多く認められたことを報告している<sup>22)</sup>。

また、TDMガイドラインの中で、中枢性症状や

視覚障害においても血中 VRCZ 濃度と有意な相関を認めており、これらの有害事象は一過性の報告も多いことから、視覚障害が継続される場合に TDM を実施し評価することを推奨している。既報によれば、VRCZ の組織移行性は他の抗真菌薬と比較すると、中枢や眼への移行性に優れていることが報告されている<sup>23,24)</sup>。そのため、幻聴や幻覚などの中枢性症状と視覚障害は VRCZ の血中濃度値が高くなることで増加する可能性がある<sup>1)</sup>。実際に、深在性真菌症と診断され、VRCZ が投与された患者 (50 名) を対象とし、VRCZ の血中トラフ濃度と中枢症状の発現を調査した臨床試験では、血中トラフ濃度が上昇するほど、高率で中枢性症状の発現が認められた [血中トラフ濃度が  $5.5 \mu\text{g/mL}$  以上であった 16 名の患者のうち、5 名 (31%) で中枢症状が認められたが、血中トラフ濃度が  $5.5 \mu\text{g/mL}$  未満であった患者群では 0 名だった、 $p=0.002$ ]<sup>1)</sup>。また、肝移植患者 104 名を対象にしたプロスペクティブ試験では、血中トラフ濃度が  $5.3 \mu\text{g/mL}$  以上であると、副作用全体の発現率が有意な上昇を示し、中でも中枢性症状である幻覚、視覚障害と肝障害の頻度が有意な上昇を示していた<sup>21)</sup>。

当院において VRCZ 投与症例 (123 症例) をレトロスペクティブに調査した結果、VRCZ 投与開始後に視覚障害が認められた頻度は 1.62% (2 名) とインタビューフォームに記載されている市販後調査の結果と同様の結果であったが、中枢性症状 (幻覚・幻視) の発現頻度 (3.25%, 4 名) がインタビューフォームに記載されている市販後調査の結果 (0.52%) と乖離を認めた<sup>25)</sup>。そこで、VRCZ の投与中に中枢性症状および視覚障害を来した症例について臨床経過を精査した結果、VRCZ の血中トラフ濃度が指標域内の濃度でも中枢性症状 (幻覚・幻視)・視覚障害は認められた。特に、視覚障害を発現した症例における VRCZ の血中トラフ濃度は、視覚障害を発現しなかった症例の血中トラフ値 (中央値;  $3.73 \mu\text{g/mL}$ ) より高値を示した<sup>25)</sup>。それに対して、VRCZ 投与中に中枢性症状 (幻覚・幻視) を訴えた症例の血中トラフ濃度は、有害事象を訴えなかった症例の血中トラフ値 (中央値;  $3.73 \mu\text{g/mL}$ ) と同等であり、指標域内 ( $1\sim 2 \mu\text{g/mL}$  以上,  $4\sim 5 \mu\text{g/mL}$  以下) の値を示していた。また、中枢性症状 (幻覚・幻視) と視覚障害の発現時期は中央値で 2.5 日

と 6 日で、VRCZ の投与中止後または減量後にこれらの症状の消失を認めた。そのため、VRCZ による視覚障害は血中濃度がリスク因子として関与する可能性が考えられた一方で、VRCZ の投与を開始した患者は、その血中濃度の高低にかかわらず中枢性症状 (幻覚・幻視) の出現について注意深く観察する必要性が示唆された。

## おわりに

当院に入院した成人患者のデータを用いて行った母集団 PK 解析の結果、VRCZ の投与設計については、臨床現場で CYP2C19 の遺伝子多型を患者ごとに測定するのが困難である場合で、初回 TDM 時に血中濃度が高値 ( $5 \mu\text{g/mL}$  以上) で PM であることが疑われる症例では、維持投与 1 回  $1\sim 2 \text{ mg/kg}$  1 日 2 回が推奨された (TDM の継続した実施は必要)。また、VRCZ の MIC が  $1 \mu\text{g/mL}$  以上の真菌による感染症では VRCZ の使用は推奨されないことや、現在の添付文書の推奨維持用量 ( $3\sim 4 \text{ mg/kg/回}$ ) では、VRCZ の MIC が  $0.5 \mu\text{g/mL}$  より高い菌株に対しては、治療に十分な血中濃度が得られない可能性が高いため、MIC 測定結果を基にした VRCZ の投与量での調整が望ましいことが示唆された。さらに、内服薬では、添付文書に記載されている患者の体重による固定用量よりも、体重換算による投与量の設定では、指標域への高い達成率を示す可能性が示された。その他にも、VRCZ における血中濃度の指標域については、感染部位によって若干の差は認められ、VRCZ における治療効果はカンジダ感染症、アスペルギルス感染症でも差を認めたことから、今後、患者の重症度や感染部位による VRCZ の最適な指標域の探索が臨床現場に有用な情報となると考えられる。加えて、本研究では、患者の重症度を示す SOFA スコアと VRCZ の PK パラメータに相関は認められないことから、これらが原因となる PK の変動は小さいと考えられたが、今後も APACHE II などの重症度を示す指標などとの検討は必要と考えられる。そして、アルブミン濃度や炎症の程度によって VRCZ の PK は変化するため、投与量設計に注意が必要であり、VRCZ の有害事象については、一般的に VRCZ における血中濃度の測定から結果報告までは 1 週間前後かかることから投

与開始早期の患者では、その血中濃度の高低にかかわらず中枢性症状（幻覚・幻視）・視覚障害の出現について注意深く観察する必要があることが示された。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

## 文献

- 1) Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O: Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 201-11
- 2) Purkins L, Wood N, Ghahramani P, Greenhalgh K, Allen M J, Kleinermans D: Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous- to oral-dose escalation regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2546-53
- 3) Purkins L, Wood N, Greenhalgh K, Eve M D, Oliver S D, Nichols D: The pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole - a novel wide-spectrum antifungal agent. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56 (Suppl 1): 2-9
- 4) 木村匡男, 山岸由佳, 川澄紀代, 萩原真生, 長谷川高明, 三嶋廣繁: CYP2C19 遺伝子解析結果からみたポリコナゾール血中濃度モニタリングの臨床的意義. *Jpn J Antibiot* 2010; 63: 255-64
- 5) Hyland R, Jones B C, Smith D A: Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-oxidation of voriconazole. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 540-7
- 6) Berge M, Guillemain R, Trégouet D A, Amrein C, Boussaud V, Chevalier P, et al: Effect of cytochrome P450 2C19 genotype on voriconazole exposure in cystic fibrosis lung transplant patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 253-60
- 7) Owusu Obeng A, Egelund E F, Alsultan A, Pelouquin C A, Johnson J A: CYP2C19 polymorphisms and therapeutic drug monitoring of voriconazole: are we ready for clinical implementation of pharmacogenomics? *Pharmacotherapy* 2014; 34: 703-18
- 8) Andes D, Marchillo K, Stamstad T, Conklin R: In vivo pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new triazole, voriconazole, in a murine candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3165-9
- 9) 小林寅喆, 鈴木真言, 雑賀 威, 池田文昭, 堀康宏, 松本 哲, 他: 臨床分離 *Candida* 属および *Aspergillus* 属真菌の micafungin 感受性—第 2 報—. *日治療会誌* 2008; 56: 344-52
- 10) Mikus G, Schöwel V, Drzewinska M, Rengelshausen J, Ding R, Riedel K D, et al: Potent cytochrome P450 2C19 genotype-related interaction between voriconazole and the cytochrome P450 3A4 inhibitor ritonavir. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 126-35
- 11) Koselke E, Kraft S, Smith J, Nagel J: Evaluation of the effect of obesity on voriconazole serum concentrations. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2957-62
- 12) Johnson L B, Kauffman C A: Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 630-7
- 13) Pascual A, Csajka C, Buclin T, Bolay S, Bille J, Calandra T, et al: Challenging recommended oral and intravenous voriconazole doses for improved efficacy and safety: population pharmacokinetics-based analysis of adult patients with invasive fungal infections. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 381-90
- 14) Ueda K, Nannya Y, Kumano K, Hangaishi A, Takahashi T, Imai Y, et al: Monitoring trough concentration of voriconazole is important to ensure successful antifungal therapy and to avoid hepatic damage in patients with hematological disorders. *Int J Hematol* 2009; 89: 592-9
- 15) Trifilio S, Singhal S, Williams S, Frankfurt O, Gordon L, Evens A, et al: Breakthrough fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients on prophylactic voriconazole. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 451-6
- 16) Smith J, Safdar N, Knasinski V, Simmons W, Bhavnani S M, Ambrose P G, et al: Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1570-2
- 17) Chen W, Xie H, Liang F, Meng D, Rui J, Yin X, et al: Population Pharmacokinetics in China: The Dynamics of Intravenous Voriconazole in Critically Ill Patients with Pulmonary Disease. *Biol Pharm Bull* 2015; 38: 996-1004
- 18) Perfect J R, Marr K A, Walsh T J, Greenberg R N, DuPont B, de la Torre-Cisneros J, et al: Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1122-31
- 19) Hagihara M, Kato H, Hamada Y, Hirai J, Sakamashi D, Suematsu H, et al: Population pharmacokinetics of arbekacin in different infectious disease settings and evaluation of dosing regimens. *J Infect Chemother* 2016; 22: 436-43
- 20) Veringa A, Ter Avest M, Span L F, van den Heuvel E R, Touw D J, Zijlstra J G, et al: Voriconazole metabolism is influenced by severe inflammation: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 261-7
- 21) Hashemizadeh Z, Badiie P, Malekhoseini S A, Raeisi Shahraki H, Geramizadeh B, Montaseri H: Observational Study of Associations between Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring, Toxicity, and Outcome in Liver Transplant Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61. pii: e01211-17
- 22) 花井雄貴, 松尾和廣, 横尾卓也, 大谷真理子, 西村功史, 木村伊都紀, 他: ポリコナゾールによる肝機能障害の臨床経過と危険因子に関する検討. *医療薬* 2015; 41: 1-10
- 23) Lutsar I, Roffey S, Troke P: Voriconazole concentrations in the cerebrospinal fluid and brain tissue of guinea pigs and immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 728-32
- 24) Hariprasad S M, Mieler W F, Holz E R, Gao H,



Kim J E, Chi J, et al: Determination of vitreous, aqueous, and plasma concentration of orally administered voriconazole in humans. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 42-7

- 25) Kato H, Hagihara M, Hamada Y, Koizumi Y, Nishiyama N, Yamagishi Y, et al: Visual distur-

bance or central symptom like hallucination in patients treated voriconazole: report of six cases. *Jpn J Antibiot* 2016; 69: 143-50

## Pharmacokinetic approach towards some issues related to voriconazole dosage based on the TDM guideline

Mao Hagihara<sup>1,2)</sup>, Hideo Kato<sup>3)</sup>, Yuki Yokoyama<sup>3)</sup>, Arufumi Shiota<sup>3,4)</sup>,  
Yuichi Shibata<sup>3)</sup>, Hiroki Watanabe<sup>2,4)</sup>, Nobuhiro Asai<sup>2,4)</sup>, Yusuke Koizumi<sup>2,4)</sup>,  
Yuka Yamagishi<sup>2,4)</sup> and Hiroshige Mikamo<sup>2,4)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Molecular Epidemiology and Biomedical Sciences, Aichi Medical University, 1-1 Yazako Karimata, Nagakute, Aichi, Japan

<sup>2)</sup> Department of Clinical Infectious Diseases, Aichi Medical University

<sup>3)</sup> Department of Pharmacy, Aichi Medical University Hospital

<sup>4)</sup> Department of Infection Control and Prevention, Aichi Medical University Hospital

Voriconazole (VRCZ), a triazole antifungal agent, has been demonstrated to show efficacy against fungal infections. This antifungal agent is known to exhibit highly variable non-linear pharmacokinetics, and its extreme intra- and interpatient variability in plasma concentrations in the context of established exposure-response/toxicity relationships has triggered the need for therapeutic drug monitoring (TDM) in daily practice. In the Japanese antibiotics TDM guideline 2016, some experts recommend that the VRCZ blood trough concentration be maintained at  $\geq 1\text{-}2 \mu\text{g/mL}$  for efficacy and at  $\leq 4\text{-}5 \mu\text{g/mL}$  for safety. However, the optimal therapeutic range for specific populations, such as patients with severe infections, remains under debate. Also, VRCZ is metabolized in the liver, primarily through cytochrome CYP2C19, and to a lesser extent, through CYP3A4 and CYP2C9. Therefore, setting an adequate dosing regimen for VRCZ remains challenging, especially in patients suspected as being CYP2C19 poor metabolizers. As VRCZ has the potential to produce adverse reactions such as hepatotoxicity, neurotoxicity (hallucinations) and visual disturbances, TDM is necessary to optimize treatment. However, domestic data on the relationship of the VRCZ blood concentrations to the risk of neurotoxicity and visual disturbances are scarce. Such evaluations can provide useful information for adjusting the drug dosage to improve the clinical safety and effectiveness of VRCZ treatment. The objective of this review was to assess these issues from the standpoint of pharmacokinetic approaches based on our data and previously published data.