

ボリコナゾールを自施設で測定する有用性

花井 雄貴^{1,2)}・松尾 和廣²⁾・植草 秀介²⁾・小杉 隆祥³⁾・吉尾 隆²⁾・西澤 健司¹⁾

¹⁾ 東邦大学医療センター大森病院薬剤部*

²⁾ 東邦大学薬学部臨床薬学研究室

³⁾ 防衛医科大学校病院薬剤部

受付日：2018年9月20日 受理日：2019年3月7日

ボリコナゾール（VRCZ）は、他のアゾール系抗真菌薬と比べて血中濃度の個体間変動が大きいことが認められている。その理由として、非線形性の薬物動態を示し、また CYP2C19 による遺伝多型も血中濃度へ影響を及ぼすと考えられている。さらに、血中濃度の上昇に伴い肝障害や視覚障害などの有害反応が増加することから、適正使用のために治療薬物モニタリング（TDM）を実施することが推奨されている。

VRCZ の血中濃度測定法には、バイオアッセイ法、高速液体クロマトグラフィ（HPLC）法および高速液体クロマトグラフィ質量分析（LC-MS）法等の報告がある。いずれも有用な測定法であるが、東邦大学医療センター大森病院では、測定精度および感度が良好で、簡便かつ迅速に分析可能な HPLC-UV 法を採用している。必要な検体量はわずか血漿 200 μ L、分析時間は約 15 分のため、日常診療にて VRCZ の TDM を実施するための手法として十分に運用可能である。

実際に、当院では 2009 年から VRCZ の血中濃度測定を開始しているが、近年では TDM の必要性が認知されたことで臨床医からの測定依頼件数は増加傾向を示している。その要因として、VRCZ は血中濃度への影響因子が多いが、血中濃度を測定することで個々に合わせた投与量調節が行える点、投与開始早期からの迅速な血中濃度測定が安全性および有効性向上に資する点などが挙げられる。したがって、外注検査による血中濃度測定では迅速性や費用の面で臨床上の対応が難しいことから、自施設における血中濃度測定が果たす役割は決して小さくない。人材確保や環境整備などの充実は必須であるものの、VRCZ 治療の最適化を目指し、真菌感染症領域におけるさらなる治療成績の向上、耐性菌出現の抑制、医療費削減を図るために、日頃より実践している薬物血中濃度測定の体制を見直す機会となれば幸いである。

本稿では、VRCZ の TDM を実施する意義や血中濃度の測定法、ならびに自施設で血中濃度測定を行う有用性について概説したい。

Key words: voriconazole, therapeutic drug monitoring, high-performance liquid chromatography, antifungal stewardship

はじめに

1990 年代から英国を発信地として、“antimicrobial stewardship program (ASP)” の概念が世界に広がりはじめ、現在では病原性細菌のみならず病原性真菌に対しても“antifungal stewardship

(AFS)”として推進が求められている¹⁾。これら ASP や AFS が必要とされている背景には、さまざまな耐性微生物が増加し続け、既存の抗微生物薬の有用性が低下傾向にあるにもかかわらず、新規抗微生物薬の開発が停滞している状況が存在している。こうした状況をふまえ、わが国では薬剤耐性 (AMR) 対

*東京都大田区大森西 6-11-1

策アクションプラン²⁾を取りまとめ、AMR 対策に関する行動計画が策定されており、基本戦略の一つとして抗微生物薬使用の最適化 (optimization) を掲げている。この抗微生物薬使用の最適化を実践するためには、感染症を発症した患者を把握したら、まず細菌培養など適切な微生物検査がオーダーされ、患者の状態、原因菌、罹患臓器等により抗微生物薬の種類や治療計画を決定する必要がある。しかしながら、特に抗微生物薬の投与量については、年齢や性別、体重などの患者背景によって大きく異なり、同じ患者であっても臓器障害の程度や併用薬の有無など臨床経過の中で刻々と変化が起きる場合には、選択すべき用量や投与間隔が異なる可能性がある。その際、最適な投与方法を判断するのに難渋するケースがしばしば見受けられる。したがって、抗微生物薬使用の最適化のためには、治療開始後に適切なタイミングで薬物血中濃度を確認し、治療薬物モニタリング (TDM) を含む pharmacokinetics (PK) / pharmacodynamics (PD) 理論に基づいた最適な用法・用量が決定できるよう支援体制を整えることが肝要である³⁾。加えて、臨床現場で TDM を実施するためには人材確保や環境整備など実施体制の充実も不可欠である。

わが国においては、1980 年に臨床現場で TDM に対する診療報酬が認められて以来、すでに 40 年近くが経過し、個々の患者へ薬物療法の最適化を行う技術として発展してきている。感染症領域においてもさらなる治療成績の向上、副作用の予防、耐性菌出現の抑制および医療費削減等を図るために、薬物血中濃度の測定が果たす役割は決して小さいものではなく、現在、抗菌薬および抗真菌薬のうち 3 薬効分類、7 薬剤が TDM の診療報酬で認められている (Table 1)。今回、本稿は抗真菌薬の中で唯一 TDM に対する診療報酬が認められているポリコナゾール (VRCZ) に焦点を当て、TDM 実施の意義や血中濃度の測定法について概説するとともに、われわれが自施設で行っている VRCZ 血中濃度測定の有用性について自験例を交えて紹介する。

1. VRCZ の特徴と TDM 実施の意義

VRCZ は、2005 年に承認された広域な抗真菌スペクトルをもつトリアゾール系抗真菌薬であり、真菌におけるステロール合成経路上の重要な酵素として働くシトクロム p450 (CYP450) 依存ラノステロー

Table 1. Antibiotics subject to therapeutic drug monitoring

Category	Drug
Triazole antifungals	voriconazole
Glycopeptides	vancomycin teicoplanin
Aminoglycosides	amikacin arbekacin gentamicin tobramycin

ル 14 α -脱メチル酵素 (P450_{14DM}) を作用標的とし、真菌細胞の主要な細胞膜成分であるエルゴステロールの生合成を阻害する⁴⁾。この作用メカニズムによって、VRCZ は静菌的または殺菌的な抗真菌活性を発揮する。VRCZ のエルゴステロール生合成阻害作用は病原真菌に選択的であり、*in vitro* 試験においてアスペルギルス属、フルコナゾール低感受性または非感受性の *Candida glabrata*, *Candida krusei* などのカンジダ属、クリプトコッカス属、フサリウム属、およびスケドスポリウム属などに対して優れた抗真菌活性を有することが報告されている⁵⁻⁷⁾。さらに、臨床的な有効性においては、国内第 III 相試験では VRCZ のアスペルギルス症に対する有効率は 68.3% であったことが示されている⁸⁾。また、海外における侵襲性アスペルギルス症を対象とした無作為化比較試験⁹⁾での有効率は、アムホテリシン B の 31.6% に対し、52.8% と優れた治療効果を示したことにより、わが国の深在性真菌症の診断・治療ガイドライン¹⁰⁾および米国感染症学会 (IDSA) のガイドライン¹¹⁾においてアスペルギルス症の第一選択として位置づけられている。

一方、安全性の面においては、国内第 III 相試験での VRCZ の有害事象発現率は 78% となっている⁸⁾。主な有害事象は、羞明 25.0%、視覚障害 24.0%、嘔吐 8.0%、肝機能異常 8.0%、頭痛 8.0%、 γ -GTP 増加 7.0%、ALP 増加 5.0%、および AST 増加 4.0% であった。特に肝・胆道系の副作用は欧米に比し発現率が高いことで知られているが、この民族差の要因として、VRCZ 代謝過程の違いが影響していると考えられている^{12,13)}。VRCZ は、CYP のアイソザイムのうち CYP2C9, CYP2C19 および頻度は低いものの CYP3A4 によって代謝される。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、白人では homozygous extensive metabolizer (EM) または heterozygous extensive metabolizer (HEM) が大多数を占め、poor metabolizer (PM) はわずか 2% であるのに対し、日本人では PM が 18~23% を占め、実に 5 人に 1 人が PM である^{12,13)}。実際に、VRCZ の血中濃度は CYP2C19 野生型に比べて変異型で高くなることが報告¹⁴⁾されており、このことが肝・胆道系の副作用における発現率上昇に寄与しているものと思われる。そのため、近年、Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) ガイドライン¹⁵⁾等では、CYP2C19 の遺伝子多型に応じた VRCZ 投与の考え方について掲載されており、あらかじめ EM や PM が判明している場合には、それに応じた投与量を提案していくことが望ましい。しかし、日常診療では遺伝子多型が判明している症例はごくわずかであり、遺伝子多型の検査を行うことも難しいのが現状である。また、CYP2C19 の発現を考慮してもなお VRCZ の体内動態は不安定で、個人差は大きいとする報告¹⁶⁾もみられることから、現実的には TDM を実施しながら個々の血中濃度を評価して投与量を調節すること、すなわち血中濃度に基づく適正使用が推奨される。

また、VRCZ は注射剤と錠剤があり、そのバイオアベイラビリティは高く、腎機能に応じた用量調節の必要がない等の薬物動態学的特徴¹⁷⁾を有するが、VRCZ の血中濃度と投与量が非線形性を示すことは、投与設計を行う際に非常に重要である。これは、直線性の比率が 1 以上であることに加え、連続投与により消失速度定数が減少し、消失半減期が延長したことにより確認されている¹⁸⁾。Purkins らの報告では、maximum concentration (Cmax) と area under the concentration-time curve (AUC) が投与量の増量から予想した以上に増加し、静脈内投与と経口投与の両剤形においても非線形性を示していた¹⁹⁾。実際に、自験例においても同一患者で VRCZ における投与量別の血中トラフ濃度を検討した結果、それぞれ 100 mg/q 12h では 1.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、150 mg/q 12h では 3.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、200 mg/q 12h では 8.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と非線形性の増加を認めた。したがって、VRCZ は測定された 1 点の血中濃度から比例計算的に投与量を予測することは困難であり、複数回の血中濃度測定を行いながら投与量を調節していくことが望ましいと考えられる。さらに、東邦大学医療センター

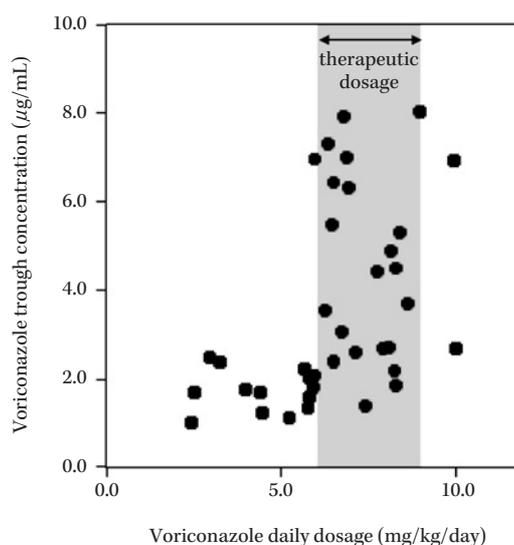


Fig. 1. Relationship between voriconazole trough concentrations and weight-normalized daily dosages.

大森病院（以下、当院）にて症例集積し、VRCZ 投与量と血中濃度との相関性を検討したところ、投与量に応じて血中濃度は上昇傾向を示すものの体内動態の個人差が非常に大きいことを認めた (Fig. 1)。このデータでは、添付文書上の推奨投与量である 6~8 mg/kg/day では有効治療域（トラフ濃度：1~2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上、かつ 4~5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下）内に良好に管理された割合は 6 割程度にとどまり、有効治療域を超える患者が少なからず存在することを認めた。一方で、上述の推奨投与量より過少または過量にもかかわらず、有効治療域内に管理されている患者も存在することがわかる。したがって、VRCZ は画一的な初期投与量では患者ごとの血中濃度が大きく異なってしまう、適切な治療効果を確保することはできないため、個々の血中濃度を測定したうえで用法・用量を調整していくことが肝要である。

II. VRCZ の血中濃度測定法

VRCZ の血中濃度測定を実践するためには、まず、わが国にて作成された『抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版』¹⁷⁾を参考にされたい。ここには、妥当性検証済みの VRCZ の血中濃度測定法として高速液体クロマトグラフィ (HPLC) 法が推奨されている。実際に当院で使用している HPLC-UV 法の概要を Fig. 2 に示すが、この測定法では必要な検体量（血漿量）は 200 μL であるため、少量の採血にて血中濃度測定が可能である。また、除蛋白のための前処

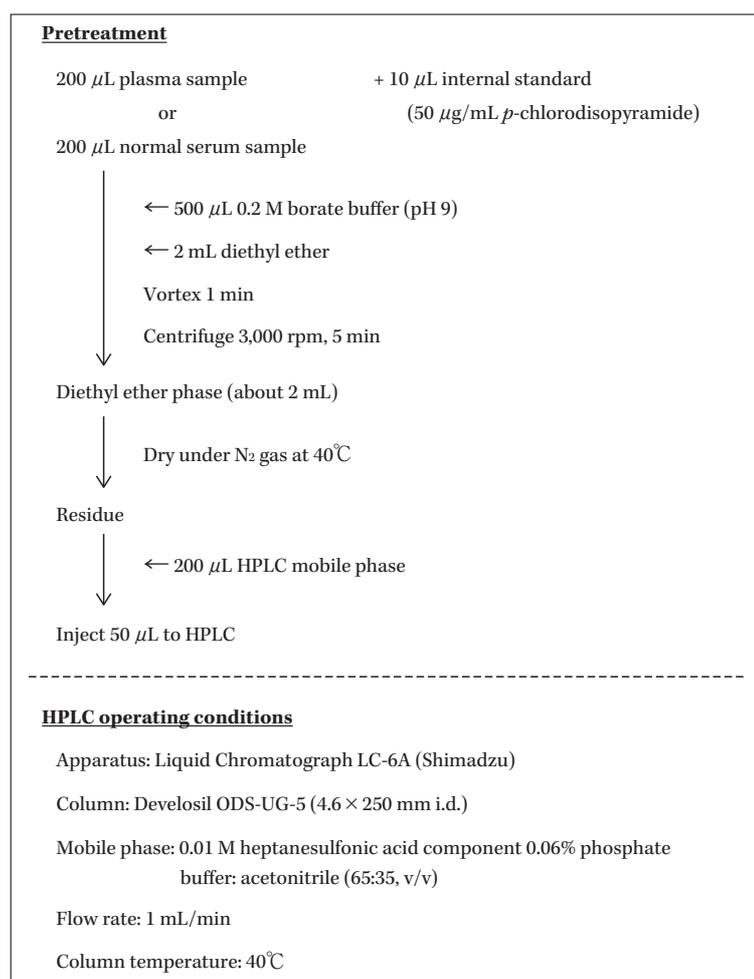


Fig. 2. High-performance liquid chromatography-based method for measuring the plasma concentrations of voriconazole. HPLC, high-performance liquid chromatography.

理にはジエチルエーテルを用いた液—液抽出法を選択しており、操作が簡便で手技による測定誤差への影響も少なく、HPLCの分析時間も1検体当たり約15分と迅速な測定が可能である。この測定法は既報^{20,21)}を改変したものであるが、定量範囲は0.10~10.0 μ g/mLであり、VRCZの有効治療域も含めて十分な濃度範囲をカバーしており、精度、正確度、および安定性も良好であった (Table 2)。われわれは、2009年より患者検体の測定を行ってきたが、クロマトグラム上に生体成分由来の妨害ピークを認めることなく、他の抗菌薬および抗真菌薬を含む多くの併用薬物による測定系への影響も認められていないことから、日常診療にて迅速にVRCZのTDMを実施するための手法として十分に運用可能と考ええる。なお、当院では採血時の採血管に含まれるへパ

Table 2. Summary of the results of validation of the method

Parameter	Result
Concentration range (μ g/mL)	0.10-10.0
Regression equation ^a	$Y = 0.5726x - 0.0069$
SE of slope ^b	0.0094
SE of intercept ^b	0.0037
Determination coefficient (r^2)	0.9997
Intra-day precision (%) ^c	2.21
Inter-day precision (%) ^c	4.10
Intra-day accuracy (%) ^c	99.5
Inter-day accuracy (%) ^c	97.7
Limit of quantification (μ g/mL)	0.10
Limit of detection (μ g/mL)	0.05
Stability	acceptable

^a $y = ax + b$, where x is the voriconazole concentration (μ g/mL) and y is the peak area.

^b SE, standard error ($n = 3$).

^c Mean of five concentrations (0.10, 0.50, 2.0, 5.0, and 10.0 μ g/mL).

リンや血清分離剤などによる測定結果への影響を考慮し、薬物血中濃度測定用の採血管にはK₂-ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) 含有の真空採血管を用いている。この他にも、HPLCを用いたVRCZの血中濃度測定法は多数報告^{22~28)}があり、いずれも有用な手法であることから自施設的环境に合った測定法を検討することが肝要である。

なお、HPLC法以外の血中濃度測定法としては、これまでにバイオアッセイ法^{27,28)}や高速液体クロマトグラフィ質量分析(LC-MS)法^{29~32)}なども報告されている。しかし、一般的にバイオアッセイ法は複数の患者検体を同時に測定する際に有用であるが、HPLC法と比較して測定精度や選択性に劣る。また、わが国ではVRCZのバイオアッセイ法による測定キットは市販されていない。一方、LC-MS法はHPLC法と比べてより高感度かつ短時間の分析が可能となるが、分析機器が非常に高価であるため導入されている施設は未だ少ないのが現状である。

現在、VRCZは臨床検査受託機関に検体を提出することで血中濃度測定を行うことも可能であるが、1検体当たり数千円のコストを要することから、環境さえ整えば試薬費などの測定に要するランニングコストを含めても自施設で測定するほうが安価であることはいうまでもない。さらに、外注検査による測定では検体集荷から結果報告までに数日間要するため、より迅速な結果報告には対応しきれないなどの問題点が挙げられる。

III. 自施設での血中濃度測定の有用性

1. VRCZ血中濃度と肝機能障害

VRCZのPK/PDパラメータは、治療効果を得るために遊離型AUC/minimum inhibitory concentration (MIC)が予測指標となるが、臨床的にはトラフ濃度/MICを代替指標とすることが推奨される¹⁷⁾。また、このトラフ濃度は副作用との関連性も強いことが報告されており、特に肝機能障害は他のアゾール系抗真菌薬と比して発現頻度が高く、血中濃度上昇に伴い発現リスクが高まることが示されているため、トラフ濃度を適切に管理することが重要である^{14,33)}。この点に関して、われわれの研究では、日本人を対象として肝機能障害に焦点を絞った解析において、その発現頻度は45%であり、VRCZトラフ濃度が4 µg/mL以上で発現リスクが高くなることを確認した³⁴⁾。そのため安全性の面から、トラフ

濃度は4 µg/mL未満で管理するとともに、4 µg/mLを超える場合には密に肝機能モニタリングを実施することを推奨する。加えてVRCZに伴う肝機能障害は比較的早期から出現し、肝機能障害を認めた患者のうち約25%はVRCZ投与後1週間以内に何らかの検査値異常を示すことも同報告にて明らかとなっている。さらに、VRCZによる肝機能障害の機序は未だ不明であるが、可逆性であり、投与量の減量後は約2週間程度、いったん中止する場合は約1週間程度で肝機能検査値は正常域まで改善することも確認された³⁴⁾。すなわち、臨床上の対応が早ければ肝機能障害は改善することが想定されることから、可能な範囲で早期に血中濃度を測定し、その結果を適切な治療判断へつなげることが必要となる。したがって、VRCZは特に安全性の観点から、迅速な血中濃度測定を体制を構築しておくことが望ましく、その実現に向けて自施設で血中濃度を測定することがAFSの推進につながる。

2. VRCZの適切な採血時期

血中濃度測定の実施時期に関して、『抗菌薬TDMガイドライン改訂版』¹⁷⁾では、定常状態に達する5~7日で採血することを推奨している。これは、特定薬剤治療管理料1算定の関係で頻回のTDM実施は現実的でないことを考慮したものであるが、元来VRCZの半減期は5~10時間程度¹⁸⁾であることから、半減期の5倍である3日目付近でも定常状態に達していると考えられる。この点に関して、われわれは、国内第III相臨床試験に基づくポピュレーションファーマコキネティクス(PPK)解析におけるCYP2C19遺伝子多型(EM, HEM, PM)の薬物動態パラメータを用いて、1コンパートメントモデルに従いVRCZトラフ濃度シミュレーションを行った³⁵⁾。その際、VRCZの静脈内投与における推奨投与量(負荷投与として1回6 mg/kgを1日2回、維持投与として1回3~4 mg/kgを1日2回投与)を体重60 kgの患者に適応することを想定した。その結果、EMまたはHEMにおいては、適切に負荷投与を行う場合には投与3日目ですでに定常状態に近い血中濃度に到達するが、負荷投与を行わない場合には定常状態に達するのに5~7日程度を要することが確認された(Fig. 3)。一方、PMでは低代謝能での半減期延長により、定常状態に到達するためにはさらなる長期間投与が必要であった。Purkins

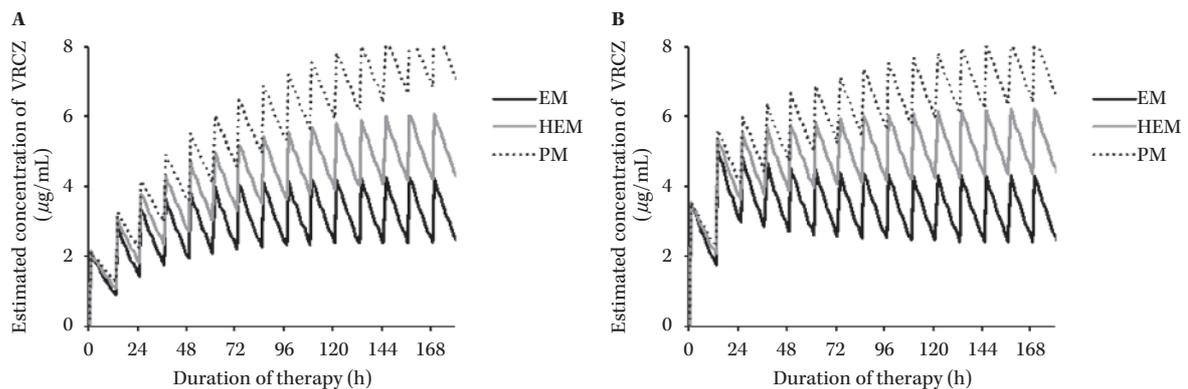


Fig. 3. Trough concentration-time profiles of voriconazole estimated using a population pharmacokinetic model. A, 4 mg/kg every 12 h without a loading dose; B, 4 mg/kg every 12 h after a loading dose of 6 mg/kg every 12 h on day 1. VRCZ, voriconazole; EM, homozygous extensive metabolizer; HEM, heterozygous extensive metabolizer; PM, poor metabolizer.

らや Wood らも投与開始2~4日目に定常状態に達したことを報告^{19,36)}しており、EM または HEM の遺伝子多型を有している患者では、負荷投与により投与開始早期から定常状態付近まで血中濃度が上昇すると考えられる。また、VRCZ は血中濃度の変動が大きいとされるが、シミュレーション結果から少なくとも投与3~4日目にはEM と PM でトラフ濃度に2~3 µg/mL 程度の濃度差を認めることも確認された。さらに、PM では維持投与へ移行後もトラフ濃度は上昇傾向を示し、投与5~6日目にはすでに副作用域に到達することも明らかとなった。したがって、これらの結果をふまればVRCZにおいては『抗菌薬TDMガイドライン改訂版』¹⁷⁾で推奨される採血時期より早い時期(投与3~4日目)に採血を実施し、得られた血中濃度と上述のPPKパラメータに基づくシミュレーションによりCYP2C19遺伝子多型の評価および投与量の調整を行うことが望ましい。加えて、添付文書上にはVRCZの経口投与では段階的な用量調節が記載されているため、体重が境界付近の患者では有効性および安全性の強弱に配慮する余地がある。例えば、境界域の体重40 kg の場合は、維持投与の1回量として①100 mg、②150 mg、③200 mg のいずれかを選択できることになるが、Fig. 4 に示すように、①案ではEM はトラフ濃度が有効治療域の下限付近で推移してしまう。そのため、有効性が得られにくいだけでなく、新たに耐性菌を出現させる可能性も考えなければならない。一方、②案ではPM、③案ではHEM また

はPM は有効治療域を超えて副作用域に到達することがわかる。特に③案ではトラフ濃度が非常に高値となる可能性が高く、注意が必要である。Matsumoto らの報告においても、CYP2C19 遺伝子の変異型では野生型に比べてVRCZ の血中濃度は高値を示し、変異型では推奨投与量より低用量(4.4~6.5 mg/kg/day)で投与開始すべきとしている¹⁴⁾。したがって、多くの患者が遺伝子型不明である現状において、PK/PD 理論に基づくVRCZ の適正使用を実践するためには、初回採血を適切な時期に行うとともに、その結果を評価し、投与設計に活かすまでの過程をいかに迅速に行えるかが重要となる。しかし、外注検査では採血実施から結果報告までにさらに数日を要することから、臨床現場におけるVRCZ 治療の最適化には対応することが困難である。そのため、VRCZ は自施設にて血中濃度を測定するメリットが大きく、上述の自験例もふまれば投与開始3~4日目の採血と、自施設における同日中の血中濃度測定および解析を行うことを推奨したい。

3. VRCZ の TDM 適応範囲

VRCZ の TDM を考慮すべき適応を Table 3 に示す³⁷⁾。VRCZ における TDM の適応は多岐にわたることが想定されており、治療開始後に臨床効果が乏しい場合や肝機能障害が認められた場合をはじめ、外来における長期治療の場合、重症真菌感染症治療を行う場合、または薬物間相互作用や投与経路の切り替え時など、さまざまな状況に合わせてTDMを実施することが推奨されている。また、造血幹細胞

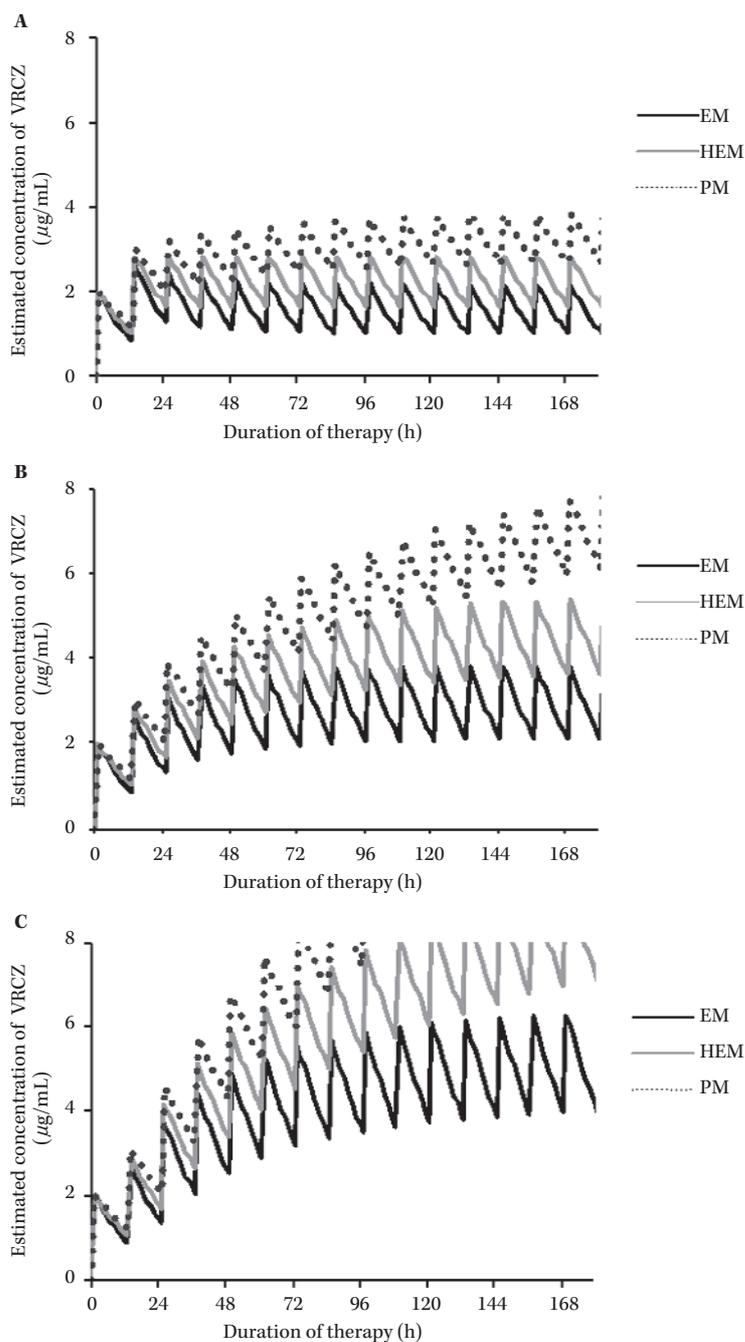


Fig. 4. Population pharmacokinetic model-estimated time-course of plasma voriconazole concentrations according to the recommended dosing regimen for persons with a body weight of 40 kg. A, 100 mg every 12 h; B, 150 mg every 12 h; C, 200 mg every 12 h. VRCZ, voriconazole; EM, homozygous extensive metabolizer; HEM, heterozygous extensive metabolizer; PM, poor metabolizer.

移植レシピエントにおける検討では、VRCZの血中濃度は変動が大きく、同一患者でも1ポイントの測定値からその後の血中濃度を推定することの危険性が示されている³⁸⁾。Trifilioらは、一般的なVRCZ

投与量においても15%に検出不能レベルの血中濃度が測定され、不十分な投与量であったことを報告し、長期間VRCZ投与を行う場合にも適宜TDMを実施し、投与量調節をする必要があることを示し

Table 3. Clinical circumstances that may favor the use of therapeutic drug monitoring

Context	Examples
Pharmacokinetic variability	children, neonates, elderly, obesity, organ dysfunction, critical illness hemodialysis, hemofiltration, extracorporeal membrane oxygenation, cardiopulmonary bypass
Changing pharmacokinetics	physiological instability, critical illness, diarrhea, iv-to-oral switch
Interacting drugs	antacids, histamine antagonists, proton pump inhibitors, and itraconazole capsules; agents known to decrease the plasma concentrations of triazoles
Compliance	
Diseases with a poor prognosis	extensive or bulky infection, lesions contiguous with critical structures (mediastinum), central nervous system disease; multifocal or disseminated infection
Persistent and/or significant underlying immunological defects	prophylaxis versus established disease

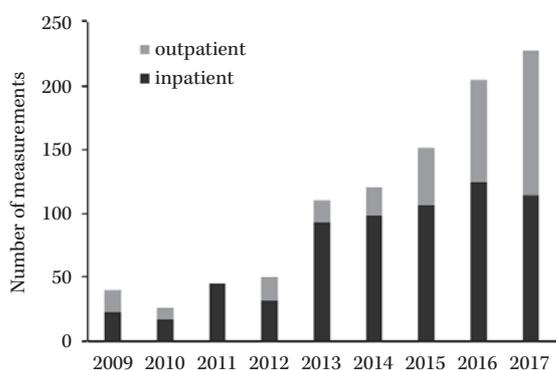


Fig. 5. Annual changes in the number of voriconazole concentration measurements.

ている³⁹⁾。さらに、錠剤と注射剤は必ずしも同等の薬物動態ではないとする報告^{40~42)}もあり、実際に注射剤から錠剤へ変更後に投与量調節を必要とする症例を臨床経験する。小児においては、成人よりクリアランスが大きく、血中濃度の変動が大きいことも報告されている^{43~46)}。VRCZは、CYP2C19の遺伝子多型やCYP2C9およびCYP3A4の活性に影響を及ぼす薬物を併用する場合にも血中濃度変動に注意しなければならない^{6,17)}。このように、VRCZの血中濃度に影響する因子は多岐にわたるため、最適な投与方法を判断するためには個々に合わせた綿密なTDMを実施することが必要であり、かつ投与期間中は継続的に血中濃度を測定することが望ましい。近年では、TDMの必要性が認知されたことで臨床医から血中濃度の測定依頼件数は増加しており、当院においても2013年頃より測定件数は大幅に増加し、2016年以降は年間200件を超えている(Fig. 5)。このことから、VRCZの血中濃度測定を行う場面は臨床で多く、血中濃度測定はVRCZを有効かつ安全に投与継続するために有意義なものであること

が伺える。しかし、現時点ではVRCZの特定薬剤治療管理料1は入院のみ月1回算定可能であり、外来では算定ができない。そのため、一概にはいえないものの、TDMの有用性が証明されているにもかかわらず血中濃度測定の頻度に見合う診療報酬が付随していないのが現状と思われるが、この点においても、自施設での測定体制が整っていれば問題を緩和するのに役立つと思われる。先に述べたように、自施設であれば測定費用は比較的安価で実施することが可能であり、状況に合わせてきめ細かな対応を行うこともできることから重宝するものと考えられる。

IV. まとめと今後の期待

以上より、VRCZは血中濃度への影響因子が多いが、血中濃度を測定することで個々に合わせた投与量調節が行える点、投与開始早期からの迅速な血中濃度測定が安全性および有効性向上に資する点、TDMの適応範囲は広くさまざまな患者において継続的な血中濃度測定が必要な点などを考慮したうえで、最適な治療計画を検討する必要がある。そのためには、人材確保や環境整備などの実施体制の充実も不可欠であるが、自施設における薬物血中濃度測定が果たす役割は決して小さいものではない。また、VRCZはTDM対象薬剤の一つであり、診療報酬上も血中濃度測定は認可されているため、PK/PD理論に基づくVRCZ治療の最適化のために今後も積極的な血中濃度測定を実践し、少しでも不幸な転帰をたどる患者を減らすことに貢献していくことが望まれる。AMR対策アクションプランの一環としてASPやAFSの推進に注目が集まっている今こそ、日頃より実践している血中濃度測定の体制および環境について、改めて見直す機会としても良いかもしれない。

おわりに

本稿は、2017年10月31日～11月2日に京王プラザホテルにて開催された第64回日本化学療法学会東日本支部総会（河合伸総会長）、第66回日本感染症学会東日本地方会学術集会（神谷茂総会長）合同学会におけるシンポジウム2「薬物血中濃度を臨床に活用する方策」の講演に基づいて詳述したものである。本シンポジウムの機会をいただいた河合伸総会長ならびに神谷茂総会長、座長の労をお取り計らいいただいた小林昌宏先生（北里大学薬学部薬物治療学I）ならびに松元一明先生（慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座）に深謝するとともに、同講演を本誌の総説として発表することをご了承いただいた館田一博編集委員長のご高配に深く感謝する。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) Wattal C, Chakrabarti A, Oberoi J K, Donnelly J P, Barnes R A, Sherwal B L, et al: Issues in antifungal stewardship: an opportunity that should not be lost. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 969-74
- 2) 厚生労働省：薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン。2016
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf> (Accessed 31 July 2018)
- 3) 8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会：抗真菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス。日化療会誌 2017; 65: 650-87
- 4) Sanati H, Belanger P, Fratti R, Ghannoum M: A new triazole, voriconazole (UK-109,496), blocks sterol biosynthesis in *Candida albicans* and *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2492-6
- 5) 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* 1998; 36: 198-202
- 6) Johnson L B, Kauffman C A: Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 630-7
- 7) Maesaki S, Iwakawa J, Higashiyama Y, Miyazaki Y, Yanagihara K, Tomono K, et al: Antifungal activity of a new triazole, voriconazole (UK-109496), against clinical isolates of *Aspergillus* spp. *J Infect Chemother* 2000; 6: 101-3
- 8) 二木芳人, 吉田 稔, 島田 馨, 河野 茂, 正岡 徹, 山口英世, 他：深在性真菌症に対する voriconazole の臨床試験—多施設共同, 非対照試験—. 日化療会誌 2005; 53(Suppl 2): 32-50
- 9) Herbrecht R, Denning D W, Patterson T F,

- Bennett J E, Greene R E, Oestmann J W, et al: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-15
- 10) 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。協和企画, 東京, 2014; 1-261
- 11) Patterson T F, Thompson G R 3rd, Denning D W, Fishman J A, Hadley S, Herbrecht R, et al: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e1-60
- 12) Kimura M, Ieiri I, Mamiya K, Urae A, Higuchi S: Genetic polymorphism of cytochrome P450s, CYP2C19, and CYP2C9 in a Japanese population. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 243-7
- 13) Shimizu T, Ochiai H, Asell F, Shimizu H, Saitoh R, Hama Y, et al: Bioinformatics research on inter-racial difference in drug metabolism I. Analysis on frequencies of mutant alleles and poor metabolizers on CYP2D6 and CYP2C19. *Drug Metab Pharmacokinet* 2003; 18: 48-70
- 14) Matsumoto K, Ikawa K, Abematsu K, Fukunaga N, Nishida K, Fukamizu T, et al: Correlation between voriconazole trough plasma concentration and hepatotoxicity in patients with different CYP2C19 genotypes. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: 91-4
- 15) Moriyama B, Obeng A O, Barbarino J, Penzak S R, Henning S A, Scott S A, et al: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP2C19 and Voriconazole Therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 102: 45-51
- 16) Kimura M, Yamagishi Y, Kawasumi N, Hagi-hara M, Hasegawa T, Mikamo H: Clinical implication of therapeutic drug monitoring on voriconazole from the aspect of the analysis for CYP2C19 gene. *Jpn J Antibiot* 2010; 63: 255-64
- 17) 浜田幸宏：ポリコナゾール。日本化学療法学会抗真菌薬 TDM ガイドライン作成委員会, 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会—抗真菌薬領域—編, 抗真菌薬 TDM ガイドライン改訂版, 日本化学療法学会/日本 TDM 学会, 東京, 2016; 114-32
- 18) Purkins L, Wood N, Greenhalgh K, Allen M J, Oliver S D: Voriconazole, a novel wide-spectrum triazole: oral pharmacokinetics and safety. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56 (Suppl 1): 10-6
- 19) Purkins L, Wood N, Ghahramani P, Greenhalgh K, Allen M J, Kleinermaans D: Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous- to oral-dose escalation regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2546-53
- 20) Pennick G J, Clark M, Sutton D A, Rinaldi M G: Development and validation of a high-performance liquid chromatography assay for voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2348-50
- 21) 松元加奈, 上野和行, 石田茂伸, 楠本茂雅, 光武耕太郎：フルコナゾールの血中濃度モニタリ

- ングと体内動態に基づく適正投与量に関する研究。医療薬学 2003; 29: 449-56
- 22) Chhun S, Rey E, Tran A, Lortholary O, Pons G, Jullien V: Simultaneous quantification of voriconazole and posaconazole in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultra-violet detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007; 852: 223-8
- 23) Gage R, Stopher D A: A rapid HPLC assay for voriconazole in human plasma. *J Pharm Biomed Anal* 1998; 17: 1449-53
- 24) Gordien J B, Pigneux A, Vigouroux S, Tabrizi R, Accoceberry I, Bernadou J M, et al: Simultaneous determination of five systemic azoles in plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Pharm Biomed Anal* 2009; 50: 932-8
- 25) Nakagawa S, Suzuki R, Yamazaki R, Kusuhara Y, Mitsumoto S, Kobayashi H, et al: Determination of the antifungal agent voriconazole in human plasma using a simple column-switching high-performance liquid chromatography and its application to a pharmacokinetic study. *Chem Pharm Bull* 2008; 56: 328-31
- 26) Langman L J, Boakye-Agyeman F: Measurement of voriconazole in serum and plasma. *Clin Biochem* 2007; 40: 1378-85
- 27) Perea S, Pennick G J, Modak A, Fothergill A W, Sutton D A, Sheehan D J, et al: Comparison of high-performance liquid chromatographic and microbiological methods for determination of voriconazole levels in plasma. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1209-13
- 28) Pascual A, Nieth V, Calandra T, Bille J, Bolay S, Decosterd L A, et al: Variability of voriconazole plasma levels measured by new high-performance liquid chromatography and bioassay methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 137-43
- 29) Mak J, Sujishi K K, French D: Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) assay to quantify serum voriconazole. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2015; 986-987: 94-9
- 30) Decosterd L A, Rochat B, Pesse B, Mercier T, Tissot F, Widmer N, et al: Multiplex ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous quantification in human plasma of fluconazole, itraconazole, hydroxyitraconazole, posaconazole, voriconazole, voriconazole-N-oxide, anidulafungin, and caspofungin. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 5303-15
- 31) Farowski F, Cornely O A, Vehreschild J J, Hartmann P, Bauer T, Steinbach A, et al: Quantitation of azoles and echinocandins in compartments of peripheral blood by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 1815-9
- 32) Vogeser M, Schiel X, Spöhrer U: Quantification of voriconazole in plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 730-4
- 33) Hamada Y, Seto Y, Yago K, Kuroyama M: Investigation and threshold of optimum blood concentration of voriconazole: a descriptive statistical meta-analysis. *J Infect Chemother* 2012; 18: 501-7
- 34) 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。医療薬学 2015; 41: 1-10
- 35) 花井雄貴, 木村伊都紀, 横尾卓也, 西村功史, 植草秀介, 松尾和廣, 他: 抗真菌薬ポリコナゾールを安全に使用するための薬物動態パラメータの検討。医療薬学 2013; 39: 571-80
- 36) Wood N, Tan K, Purkins L, Layton G, Hamlin J, Kleinermans D, et al: Effect of omeprazole on the steady-state pharmacokinetics of voriconazole. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56(Suppl 1): 56-61
- 37) Ashbee H R, Barnes R A, Johnson E M, Richardson M D, Gorton R, Hope W W: Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 1162-76
- 38) Trifilio S M, Yarnold P R, Scheetz M H, Pi J, Pennick G, Mehta J: Serial plasma voriconazole concentrations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1793-6
- 39) Trifilio S, Pennick G, Pi J, Zook J, Golf M, Kaniecki K, et al: Monitoring plasma voriconazole levels may be necessary to avoid subtherapeutic levels in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cancer* 2007; 109: 1532-5
- 40) Hope W W: Population pharmacokinetics of voriconazole in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 526-31
- 41) 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
- 42) Wang T, Chen S, Sun J, Cai J, Cheng X, Dong H, et al: Identification of factors influencing the pharmacokinetics of voriconazole and the optimization of dosage regimens based on Monte Carlo simulation in patients with invasive fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 463-70
- 43) Yanni S B, Annaert P P, Augustijns P, Ibrahim J G, Benjamin D K Jr, Thakker D R: In vitro hepatic metabolism explains higher clearance of voriconazole in children versus adults: role of CYP2C19 and flavin-containing monooxygenase 3. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 25-31
- 44) Neely M, Rushing T, Kovacs A, Jelliffe R, Hoffman J: Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 27-36
- 45) Michael C, Bierbach U, Frenzel K, Lange T, Basara N, Niederwieser D, et al: Voriconazole pharmacokinetics and safety in immunocom-

promised children compared to adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3225-32

46) Kato K, Nagao M, Yamamoto M, Matsumura

Y, Takakura S, Fukuda K, et al: Oral administration and younger age decrease plasma concentrations of voriconazole in pediatric patients. *J Infect Chemother* 2016; 22: 27-31

Benefits of measuring plasma voriconazole concentrations in hospitals

Yuki Hanai^{1,2)}, Kazuhiro Matsuo²⁾, Shusuke Uekusa²⁾, Takayoshi Kosugi³⁾,
Takashi Yoshio²⁾ and Kenji Nishizawa¹⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Toho University Omori Medical Center, 6-11-1 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University

³⁾ Department of Pharmacy, National Defense Medical College Hospital

Plasma concentrations of voriconazole (VRCZ), which is a triazole antifungal agent, show larger inter-individual variability than those of other azole antifungal agents. This is because of the nonlinear pharmacokinetics of VRCZ due to its saturated metabolism and the genetic polymorphism of CYP2C19. Because VRCZ can induce adverse reactions, such as hepatotoxicity and visual disturbances, therapeutic drug monitoring (TDM) is necessary to optimize treatment with this drug.

Until date, several techniques have been developed for measuring the plasma VRCZ concentrations, including microbiological assays, high-performance liquid chromatography (HPLC) combined with ultraviolet, and liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS). Although most of these methods are useful, we adopted an HPLC-based method, which has been demonstrated to show adequate precision and accuracy, with a simple sample preparation process and short run time of 15 min. We proposed that this assay could be employed to determine the appropriate dosage regimen for VRCZ therapy, to ensure its efficacy and safety.

Indeed, we have started measuring plasma VRCZ concentrations at our hospital since 2009. In recent years, the number of requests for measurement of plasma VRCZ concentrations from clinicians has been increasing, because TDM has been proven to be important for optimizing VRCZ therapy. This monitoring is important because it is difficult to estimate the plasma VRCZ concentrations in individual patients and to control the myriad clinical factors that affect the drug's clinical efficacy and safety. Therefore, we recommend the establishment of a simple, rapid, and clinically applicable measurement system for measuring the plasma VRCZ concentrations in hospitals. Such a system could further improve the clinical outcomes of treatment for fungal infections, suppress the emergence of antimicrobial resistance, and reduce the treatment costs. In addition, we consider it necessary to improve the human resources and laboratory capacity in hospitals to facilitate measurement of the plasma VRCZ concentrations.

In this review, we summarize the features of VRCZ and method of measurement of the plasma concentration of VRCZ, and discuss the benefits of plasma VRCZ concentration measurement in hospitals.