

院内 High Performance Liquid Chromatography による voriconazole の血漿中濃度測定 —薬剤師による外来患者への TDM と診療支援—

山本 圭城¹⁾・安井友佳子²⁾・山本 弘平¹⁾・日比野泰志¹⁾

安井 裕之³⁾・石坂 敏彦²⁾・小川 吉彦⁴⁾

¹⁾ 堺市立総合医療センター薬剤科*

²⁾ 同 薬剤・技術局

³⁾ 京都薬科大学分析薬科学系代謝分析学分野

⁴⁾ 堺市立総合医療センター感染症内科

受付日：2023 年 8 月 4 日 受理日：2023 年 10 月 2 日

Voriconazole (VRCZ) は、血漿中濃度測定による Therapeutic Drug Monitoring を行うべき薬剤である。しかし、VRCZ の特定薬剤治療管理料 1 は入院患者にしか算定できない。そのため、外来患者の VRCZ 血漿中濃度測定は多くの場合実施されない。われわれは、院内の薬剤科に High Performance Liquid Chromatography (HPLC)-UV 検出装置を設置し、外来患者の VRCZ 血漿中濃度測定を開始した。また、迅速な血漿中濃度結果返却と、血漿中濃度に基づいた診療支援を行った。今回、その現状について報告する。

2020 年 10 月～2023 年 5 月までの間に、VRCZ の血漿中濃度測定と診療支援を行った外来患者を対象とし調査を行った。調査項目は、VRCZ 血漿中濃度、使用目的、肝障害の有無、視覚障害の有無、提案内容、提案受入の有無などとした。

期間中に VRCZ 血漿中濃度を測定した外来患者は 6 名であった。測定した検体数は 20 件で、そのうち 1 件は採血時間の不適により除外された。残り 19 件のうち、1 件は定量下限以下であった。VRCZ 血漿中濃度の中央値は 1.49 (範囲は 0.54～5.00) $\mu\text{g/mL}$ であった。19 件中で投与量の増量を提案したのは 6 件 (31.6%)、減量を提案したのは 1 件 (5.3%) であった。外来当日に提案を行ったのは 16 件 (84.2%) で、全体の提案受入率は 94.1% であった。

VRCZ の至適濃度 (1.00～4.00 $\mu\text{g/mL}$) の範囲外だった例は 7 件 (36.8%) であり、そのすべてにおいて投与量変更の提案があった。そのため、外来患者においても VRCZ 血漿中濃度の測定とそれに基づく診療支援は重要と考える。また、多くの例で外来当日に提案を実施していた。院内の HPLC-UV 検出装置を使用することにより、市中病院においても、血漿中濃度の測定結果を迅速に診療へ反映することができた。今後、より多くの外来患者で、より高頻度に血漿中濃度の測定を行える院内体制を構築していく予定である。

Key words: voriconazole, TDM, high performance liquid chromatography, outpatient

はじめに

Voriconazole (VRCZ) はアゾール系抗真菌薬で

あり、膜成分のエルゴステロール合成を阻害することにより抗真菌作用を示す¹⁾。Candida 属, Aspergillus 属, Cryptococcus 属などに優れた抗真菌活

*大阪府堺市西区家原寺町 1-1-1

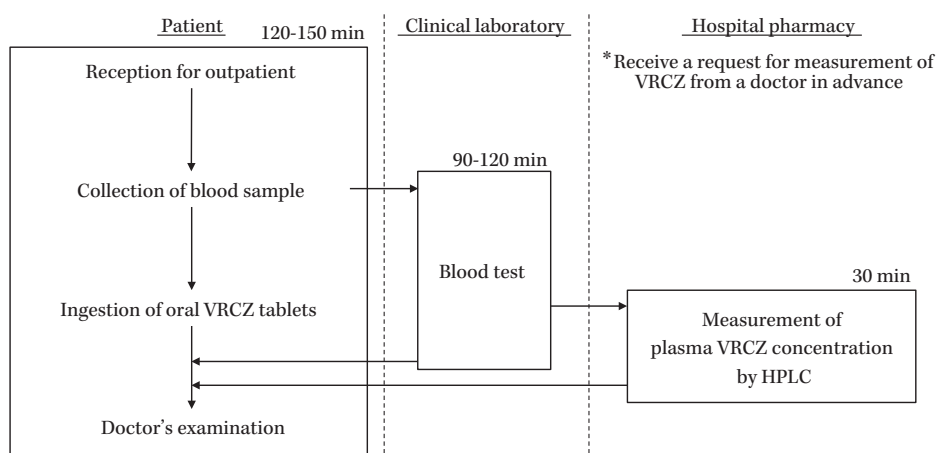


Fig. 1. Flowchart for measurement of the plasma VRCZ concentration in outpatients.
VRCZ: voriconazole; HPLC: high performance liquid chromatography

性²⁾をもち、侵襲性肺アスペルギルス症などを含む深在性真菌症患者の治療および予防に使用される³⁾。

VRCZは血漿中濃度が有効性および安全性に関連する⁴⁻⁷⁾ことが示されている。また、CYP2C19による代謝を受けるため、遺伝子多型による poor metabolizer の場合、血漿中濃度が高くなる可能性⁸⁾も指摘されている。そのため、VRCZは血漿中濃度に基づく Therapeutic Drug Monitoring (TDM) が推奨^{9,10)}されており、わが国の特定薬剤治療管理料1の対象薬剤となっている。しかし、2023年4月時点で入院患者のみがVRCZに関する特定薬剤治療管理料1の対象となっており、外来患者は血漿中濃度測定を行っても算定の対象とはならない。国内のガイドラインでも外来患者の血漿中濃度に基づくTDMが推奨されている¹⁰⁾にもかかわらず、VRCZ投与中の外来患者への血漿中濃度測定とそれに基づくTDMは実施しにくいのが現状である。

一方、VRCZを使用する症例は限られており、VRCZの血漿中濃度を測定する頻度が少ないため、多くの施設で外注検査による測定を採用している¹¹⁾。外注検査は、検体回収から結果返却までに数日を要するため、血漿中濃度の結果を診療へ迅速に反映できない問題点がある。High Performance Liquid Chromatography (HPLC)-UV 検出法を使用すると、VRCZの血漿中濃度測定が可能¹²⁻¹⁴⁾となる。そのため、HPLCを所持している施設はHPLCを活用することで迅速な測定と結果の反映を行うことができる¹⁵⁾。一方で、HPLCを活用し診療支援を行っている

る施設は、教育機関などの限られた施設が多く、市中病院からの報告はない。

今回、われわれは院内のHPLCを使用し、VRCZの血漿中濃度測定を院内で行う体制を整えた。また、外来患者のVRCZ血漿中濃度を迅速に測定し、可能な限り当日中の結果返却と血漿中濃度に基づく診療支援を行う運用を開始したので、その成果と今後の展望について報告する。

1. 方法

1. VRCZ内服外来患者への診療支援

われわれは、VRCZ内服外来患者への診療支援を2020年10月より開始した。運用のフローチャートをFig. 1に示す。患者は当日午前分のVRCZを内服する前に来院し、外来受付を済ませ、採血室にて採血を受ける。その後、患者は当日午前分のVRCZを内服する。担当薬剤師は一般採血に使用した残余血漿を使用し、院内HPLCを使用してVRCZの血漿中濃度を測定する。なお、残余血漿到着後から測定完了までの時間は、VRCZの1検体あたりの前処理も含めて約30分である。患者の診察までの間に、担当薬剤師はVRCZの血漿中濃度の測定結果から投与量などに関する提案を主治医へ行う。

2. 対象患者

2020年10月～2023年5月の間に、当院にてVRCZが処方され、院内HPLCによるVRCZの血漿中濃度測定と診療支援を行った外来患者を対象とした。なお、血漿中濃度の測定は、外来主治医からの依頼があった場合に実施した。診療支援は、得ら

Table 1. Characteristics of the patients

ID	Age group	Sex	Body weight	Primary disease	Purpose of VRCZ administration	Number of measurement
A	70s	female	51.8 kg	aplastic anemia	fungal infection	1
B	80s	male	54.9 kg	colorectal cancer	pulmonary aspergillosis	8
C	80s	male	56.0 kg	mantle cell lymphoma	fungal infection	1
D	60s	female	38.7 kg	CNPA	CNPA	7
E	60s	male	60.0 kg	ITP	pulmonary aspergilloma	1
F	60s	male	51.5 kg	AML	fungal infection	1

VRCZ: voriconazole; CNPA: chronic necrotizing pulmonary aspergillosis; ITP: idiopathic thrombocytopenic purpura; AML: acute myeloid leukemia

れた血漿中濃度に基づき、減量 (decrease)、増量 (increase)、現状維持 (no change) またはその他 (other) の提案を担当薬剤師から外来主治医に対して行った。

3. 調査方法

診療記録などより、年齢、性別、身長、体重、VRCZの使用目的、真菌感染症の治療歴、原疾患、併用薬、視覚障害の有無、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、 γ -グルタミントランスペプチターゼ (γ GTP)、総ビリルビン (T-Bil)、VRCZ 血漿中濃度、薬剤師からの提案内容および提案受入の有無などを調査した。肝障害の判定は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 に基づく Grade 評価により行われた。血漿中濃度測定の1カ月以内に、AST・ALT・ALP・ γ GTP・T-Bilのいずれかに Grade 1 以上の上昇を認めた場合を肝障害ありと判定した。また、視覚障害は、血漿中濃度測定の1カ月以内に幻覚・幻視・羞明などを患者が訴えた場合に視覚障害ありと判定された。

4. VRCZ 血漿中濃度測定方法

血漿中濃度測定は、患者の一般採血の残余血漿を用いて行われた。採血タイミングを原則内服直前(トラフ値)とし、最終内服から10時間以内の採血を結果から除外した。血漿試料 100 μ L にアセトニトリル 200 μ L を添加してボルテックスにて1分間攪拌したのち、15,000 rpm (12,000 g)、4℃の条件で15分間遠心分離した。その後、上澄みを回収し、再度ボルテックスにて1分間攪拌したのち、100 μ L を HPLC へ注入した。検量線はヒトプール血清を用い、0.5, 1, 2, 5, 10 μ g/mL の5点で作成された。検量線の相関係数 r の中央値は 0.9998、範囲は

0.9962~1.0000 であった。

HPLC システムとして Prominence-i LC-2030 (島津製作所)、カラムとして COSMOSIL 5C₁₈-AR-II (4.6 id $\times$ 250 mm) を使用し、移動相としてアセトニトリルと 10 mmol/L リン酸 Na 緩衝液 (pH 3.8) を 45 : 55 (v : v) の割合で使用した。流速を 1.0 mL/min、カラム温度を 40℃ とした。検出に UV 検出器を用い、検出波長を 262 nm とした。

5. 倫理的配慮

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守し、当院の臨床研究審査委員会の承認を得て実施した (承認番号 : 23-379)。また、本研究はオプトアウト方式とし、研究の概要などは当院のホームページに掲載し、参加の拒否の機会を保障した。

II. 結果

対象期間中、38 名の外来患者に VRCZ が処方されていた。そのうち 6 名 (15.8%) の外来患者 (Table 1) に血漿中濃度測定を実施した。6 名中 4 名が男性であり、年齢の中央値は 70 歳、範囲は 60~88 歳であった。血漿中濃度の測定は、合計で 20 件実施されたが、うち 1 件は内服直後に採血を行われていたため、血漿中濃度の集計および全体の集計から除外された。また、残りの 19 件のうち 1 件は定量下限 (0.5 μ g/mL) 以下であったため、血漿中濃度の集計から除外されたが、全体の集計には加えられた。

血漿中濃度の中央値は 1.49 μ g/mL、最小値は 0.54 μ g/mL、最大値は 5.00 μ g/mL であった。各患者の血漿中濃度の推移を Fig. 2 に示す。目標血漿中トラフ濃度 (1.00~4.00 μ g/mL) の範囲外だったのは、定量下限以下の 1 件を含めて 7 件 (36.8%) で、うち低値が 6 件 (31.6%) であった。なお、血漿中

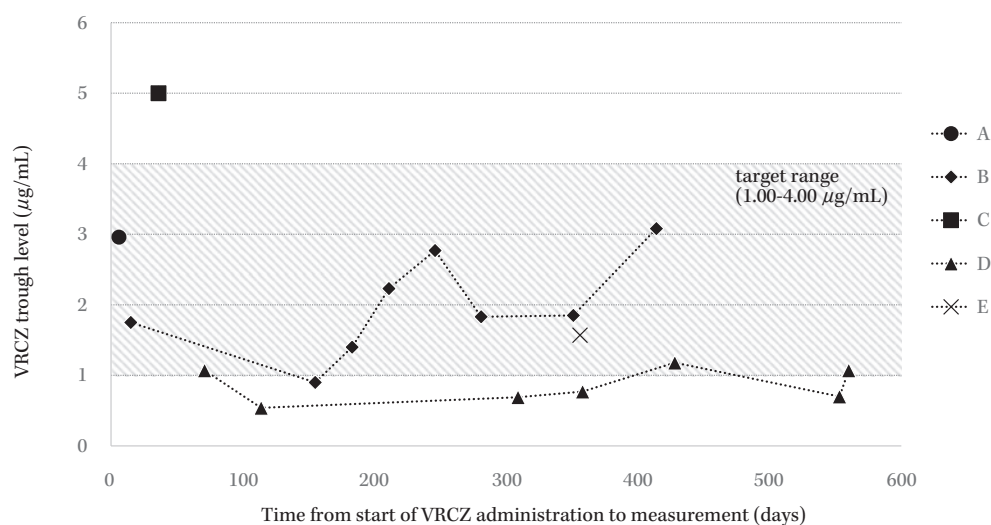


Fig. 2. Time-course of the VRCZ trough levels. “F” is excluded from the graph because it is below the measurement limit.

VRCZ: voriconazole

Table 2. Details of the suggestions made by pharmacists

Dosage suggestion	Same day (agree/disagree)	Subsequent day (agree/disagree)	Total number (%)
increase	5 (4/1)	1 (1/0)	6 (31.6)
decrease	0	1 (1/0)	1 (5.3)
no change	9 (9/0)	1 (1/0)	10 (52.6)
other	2	0	2 (10.6)

濃度の測定期間中に VRCZ の血漿中濃度に影響を及ぼす併用薬を内服していた患者はいなかった。

薬剤師からの提案の詳細を Table 2 に示す。19 件のうち 16 件 (84.2%) で当日中の結果返却と提案が行われた。投与量の変更の提案は 7 件 (36.8%) で実施された。またその他の 2 件のうち 1 件は、処方医との相談のうえで現行投与量の継続となり、提案にはいたらなかった例であった。もう 1 件は検出限界以下を処方医に報告し、結果的にアドヒアランス不良が判明した例であった。その他を除いた 17 件のうち 16 件で処方医の受入があり、受入率は 94.1% であった。受入のなかった 1 件は、血漿中濃度低値のため投与量の増量を提案するも、臨床経過良好であったため現行投与量を継続することとなった例であった。

フォロー期間中の肝障害は 5 名 (83.3%) で認められ、Grade 1 が 4 名、Grade 2 が 1 名であった。なお、Grade 2 の肝障害は“C”の患者に発生し、VRCZ の血漿中濃度は 4.00 $\mu\text{g/mL}$ を超えていた。

また、この時の投与量は 7.1 mg/kg/day であり、通常投与量の範囲内だった。また、視覚障害は 1 名 (16.7%) で認められ、こちらも前述の“C”の患者であった。なお、本研究の対象患者に、効果不十分を理由に VRCZ を他剤に変更した、または投与を中止した患者はいなかった。

III. 考察

VRCZ はトラフ濃度が 5.50 $\mu\text{g/mL}$ を超えると肝障害の発現リスクが高くなる⁴⁾といわれており、さらに日本人では 4.00 $\mu\text{g/mL}$ を超えると肝障害の発現リスクが高くなる¹⁶⁾と報告されている。一方で、トラフ濃度が 1.00 $\mu\text{g/mL}$ 未満の場合に治療失敗のリスクが高くなる¹⁶⁾とも報告されているため、わが国のガイドラインは目標血漿中トラフ濃度を 1.00～4.00 $\mu\text{g/mL}$ ¹⁰⁾と設定している。今回の対象患者において、VRCZ 血漿中濃度の 36.8% が目標血漿中濃度の範囲外であった。このことは、外来患者における定期的な血漿中濃度測定の意義を大きく示すものと考えられる。

今回の対象患者のうち3名が *Aspergillus* 属をターゲットにVRCZの投与を受けており、うち1名(“B”の患者)が侵襲性肺アスペルギルス症であった。また、“B”の患者から検出されたのは *Aspergillus niger* であり、VRCZのMICは1.00 $\mu\text{g/mL}$ であった。侵襲性アスペルギルス症では、重症の場合¹⁷⁾、VRCZのMICが2.00 $\mu\text{g/mL}$ である場合¹⁷⁾、もしくはMICを測定していない場合¹⁰⁾に、目標血漿中トラフ濃度を2.00 $\mu\text{g/mL}$ 以上とすることが推奨される。今回の“B”の患者はそれに該当しないが、血漿中トラフ濃度は少なくとも1.00 $\mu\text{g/mL}$ を超えていることが望ましいと考えられる。“B”の患者のVRCZ血漿中トラフ濃度はおおむね2.00 $\mu\text{g/mL}$ 前後を推移していたが、1.00 $\mu\text{g/mL}$ を下回ることもあったため、定期的な血漿中濃度の確認が重要である。

外来患者の場合、受診の間隔はほとんどが週単位であり、1カ月以上の間隔が空くことも珍しくない。VRCZの血漿中濃度が高値もしくは低値の状態でも週単位や月単位で持続することは、薬理効果および安全性の両面から考えても望ましいものではない。今回の対象患者において、VRCZの血漿中濃度測定に院内のHPLCを使用し、19件のうち16件(84.2%)で当日中の結果返却と提案が行われ、そのうち5件(26.3%)で投与量の変更提案が行われていた。そのため、院内のHPLCを使用した迅速なVRCZの血漿中濃度測定と当日の結果返却は非常に意義があるものと考えられた。

今回の対象患者のうち“C”の患者において、VRCZの血漿中濃度が高値であり、肝障害や視覚障害などの有害事象が発生していた。“C”の患者の事例では、外来にてVRCZの内服が開始(day 1)され、VRCZの血漿中濃度測定が行われたのは1カ月後(day 35)であった。VRCZは半減期より投与開始から5~7日で定常状態に達する¹⁸⁾とされるが、負荷投与を行った場合はより早期(3日目)に定常状態に達する¹⁹⁾。そのため、初回の血漿中濃度測定は3~5日目推奨¹⁰⁾されており、より早く適切なタイミングに測定が実施されていれば、肝障害などの有害事象を回避できた可能性がある。また、その他の患者においては、VRCZの血漿中濃度が4 $\mu\text{g/mL}$ を超えていないにもかかわらず、Grade 1の肝障害がみられた。これらはすべて一過性の上昇であり、その後

のVRCZ投与に影響を及ぼしていなかった。VRCZだけでなく併存疾患や併用薬の影響もあると考えるが、VRCZの血漿中濃度が低くても有害事象として肝障害が発生する可能性はあるため、患者の肝機能の推移についても定期的な確認が望ましい。

日本人において、CYP2C19のpoor metabolizerは5人に1人の割合で存在することが示されており²⁰⁾、poor metabolizerは血漿中濃度の上昇リスクが高いとされる²¹⁾。そのため、主に安全性の担保を目的とした血漿中濃度の測定が推奨されている¹⁰⁾。しかし本研究の対象患者の多くでVRCZの血漿中濃度が低値であった。特に患者“D”において、血漿中濃度を確認しながらVRCZを繰り返し増量するも至適濃度域に入らず、最終的には12.9 mg/kg/day (500.0 mg/body/day) まで増量し、ようやくVRCZ血漿中濃度が1.00 $\mu\text{g/mL}$ を超えた。本研究の対象患者について、CYP2C19の遺伝子多型の確認を行っていないため、患者“D”およびその他の対象患者のVRCZ血漿中濃度に対するCYP2C19の遺伝子多型の影響は不明である。しかしながら、想定よりも低い血漿中濃度の患者が比較的多く存在することは留意されるべきである。

前述のとおり、外来患者に対するVRCZ血漿中濃度測定について、特定薬剤治療管理料1を算定できない。そのため、測定過程にかかる費用は施設側の負担になる。ただし、費用の大部分は試薬類によるものであり、1回の測定にかかる費用は当院の試算で100円前後であった。外注検査を依頼した場合、1回の測定にかかる費用は数百円程度であり、ランニングコストとしては院内HPLCを使用したほうが安価である。仮に、特定薬剤治療管理料1を外来患者にも算定できる状況になれば、施設側の負担を減らすことに繋がる。ただし、HPLC装置自体が高価なため、市中病院でHPLC装置を所持している施設は少ないと思われる。すでにHPLC装置を所持している施設では、外来患者に対するVRCZ血漿中濃度測定の積極的な導入が望ましいと考えられた。

外来診療と同時進行でVRCZ血漿中濃度の測定を行うには運用上の工夫も必要となる。当院でのVRCZの測定は一般採血の残余血漿を用いており、患者の負担を軽減するよう努めている。また、事前にHPLCや検量線の準備をしておくことで、患者

の待ち時間を可能な限り短縮するようにしている。なお、測定件数の上限は定めていないが、外来診療と同時進行で行う運用であるため、1日あたり最大5件程度が限界であると推測される。

本研究はさまざまな限界がある。診療支援の有益性を検討するうえで、VRCZの血漿中濃度測定に基づく診療支援を行った患者と行わなかった患者との比較検討が必要と思われるが、現時点で本研究の対象患者は少なく、その検討を行えていない。比較検討を行うには一定の症例数が必要となるため、VRCZの血漿中濃度測定を実施した症例の蓄積を待ち、今後検討していきたいと考える。一方で、対象患者は少なくとも患者個々への診療支援は変わらず重要である。VRCZの血漿中濃度が範囲外であった患者が一定数存在していたことは、今後への注意喚起となると考える。また、今回、血漿中濃度測定を実施した後に内服後の採血であったことが判明した事例が1件あり、内服後の採血であったために血漿中濃度測定を実施しなかった患者も存在していた。運用の周知・定着が今後の課題の一つと考えられ、外来における運用の周知・定着が徹底されれば、対象患者や血漿中濃度測定の件数を増やすことも容易になるかもしれない。

本研究により、外来患者においてもVRCZの血漿中濃度測定が、市中病院における診療支援にも有益であることが示された。今後、より多くの外来患者にVRCZの血漿中濃度測定を実施できる体制の構築を検討するとともに、院内で測定することを継続して外来患者の治療に活かせる意義を訴求していく。これらが、本来必要であるはずの外来の特定薬剤治療管理料の算定にも大きく影響を及ぼすはずである。

謝 辞

本論文は日本化学療法学会雑誌編集委員会の推薦論文で、第71回日本化学療法学会学術集会において発表したものに加筆を行ったものである。論文投稿にあたりご推薦をいただいた編集委員長、編集委員の皆様に深く感謝いたします。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

1) 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
- 2) Johnson L B, Kauffman C A: Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 630-7
- 3) Rosanova M T, Bes D, Serrano Aguilar P, Sberna N, Lede R: Efficacy and safety of voriconazole in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. *Infect Dis* 2018; 50: 489-94
- 4) 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
- 5) Miyakis S, van Hal S J, Ray J, Marriott D: Voriconazole concentrations and outcome of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 927-33
- 6) 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
- 7) Troke P F, Hockey H P, Hope W W: Observational study of the clinical efficacy of voriconazole and its relationship to plasma concentrations in patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 4782-8
- 8) 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
- 9) Park W B, Kim N H, Kim K H, Lee S H, Nam W S, Yoon S H, et al: The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1080-7
- 10) Takesue Y, Hanai Y, Oda K, Hamada Y, Ueda T, Mayumi T, et al: Clinical practice guideline for the therapeutic drug monitoring of voriconazole in non-Asian and Asian adult patients: Consensus review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *Clin Ther* 2022; 44: 1604-23
- 11) Hagiya H, Otsuka F: Therapeutic Drug Monitoring for Aminoglycosides: Not Yet Readily Available in Japanese University Hospitals. *JMA J* 2022; 5: 127-9
- 12) Chawla P K, Dherai A J, Ashavaid T F: Plasma voriconazole estimation by HPLC. *Indian J Clin Biochem* 2016; 31: 209-14
- 13) Gu P, Li Y: Development and validation of a stability-indicating HPLC method for determination of voriconazole and its related substances. *J Chromatogr Sci* 2009; 47: 594-8
- 14) Yousefian S, Dastan F, Marjani M, Tabarsi P, Barati S, Shahsavari N, et al: Determination of

- voriconazole plasma concentration by HPLC technique and evaluating its association with clinical outcome and adverse effects in patients with invasive aspergillosis. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2021; 12: 5497427
- 15) 花井雄貴, 松尾和廣, 植草秀介, 小杉隆祥, 吉尾 隆, 西澤健司: ポリコナゾールを自施設で測定する有用性. *日化療会誌* 2019; 67: 556-66
- 16) Hanai Y, Hamada Y, Kimura T, Matsumoto K, Takahashi Y, Fujii S, et al: Favorable effects of voriconazole trough concentrations exceeding 1 $\mu\text{g/mL}$ on treatment success and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. *J Fungi* 2021; 7: 306
- 17) Ullmann A J, Aguado J M, Arikan-Akdagli S, Denning D W, Groll A H, Lagrou K, et al: Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24 (Suppl 1): e1-38
- 18) Telles J P, Morales R Jr, Yamada C H, Marins T A, D'Amaro Juodinis V, Sztajnbock J, et al: Optimization of antimicrobial stewardship programs using therapeutic drug monitoring and pharmacokinetics-pharmacodynamics protocols: A cost-benefit review. *Ther Drug Monit* 2023; 45: 200-8
- 19) 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 (Suppl 1): 2-9
- 20) 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
- 21) Li X, Yu C, Wang T, Chen K, Zhai S, Tang H: Effect of cytochrome P450 2C19 polymorphisms on the clinical outcomes of voriconazole: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72: 1185-93

Rapid measurement of plasma voriconazole concentration by high performance liquid chromatography in the hospital: therapeutic drug monitoring and medical care support for outpatients

Yoshiki Yamamoto¹⁾, Yukako Yasui²⁾, Kohei Yamamoto¹⁾, Taishi Hibino¹⁾,
Hiroyuki Yasui³⁾, Toshihiko Ishizaka²⁾ and Yoshihiko Ogawa⁴⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Sakai City Medical Center, 1-1-1 Ebaraji, Nisi-ku, Sakai city, Osaka, Japan

²⁾ Pharmacy and Technical Division, Sakai City Medical Center

³⁾ Department of Analytical & Bioinorganic Chemistry, Division of Analytical and Physical Sciences, Kyoto Pharmaceutical University

⁴⁾ Department of Infectious Diseases, Sakai City Medical Center

Therapeutic drug monitoring (TDM) by measurement of the plasma concentration is recommended in patients receiving treatment with voriconazole (VRCZ). In Japan, measurement of the plasma VRCZ concentration is covered by insurance for inpatients, but not for outpatients. Therefore, measurements of the plasma VRCZ concentration is often not performed in outpatients. We have established a high performance liquid chromatography (HPLC)-UV detection system for determining the plasma VRCZ concentration at our hospital, and use this method to measure the plasma VRCZ concentrations in outpatients. The turn-around time for this measurement is short and we are able to use the results to contribute to the clinical management of the patients. Herein, we report on the current status at our hospital.

Outpatients who underwent TDM by measurement of the plasma VRCZ concentrations and received pharmacists' support for medical management between October 2020 and May 2023 were included. The plasma VRCZ concentrations, indication for VRCZ administration, content of the pharmacists' proposal based on the drug concentration, presence/absence of hepatic impairment, visual impairment and acceptance of the proposal, etc., were comprehensively investigated.

Plasma VRCZ concentrations were measured in 6 outpatients during the above period, and the number of samples measured was 20, including 1 which was eventually excluded from the analysis, and 1 in which the concentration was below the limit of determination using the standard curve. The median (range) plasma concentration was 1.49 (0.54-5.00) $\mu\text{g/mL}$. There were 6 (31.6%) proposals to increase the dose and 1 (5.3%) proposal to decrease the dose from pharmacists. Additionally, in 16 cases (84.2%), the pharmacists' suggestions were made on the same day as that of the outpatient visit. The overall proposal acceptance rate was 94.1%.

The measured values were found to be outside the optimal concentration range (1.00 to 4.00 $\mu\text{g/mL}$) in 7 cases (36.8%), and in all of these cases, the pharmacists recommended change of dosage based on the results. Thus, monitoring of the plasma VRCZ concentrations is important even in outpatients. Additionally, by using our in-hospital HPLC system, in many cases, we were able to both make proposals on the same day as that of the outpatient visit and quickly reflect the results of the blood concentration measurement in the medical management of the patients at municipal hospitals. In the future, we will continue to attempt to build a measurement system that would allow the measurement to be made in a larger number of patients.