

第14回日本化学療法学会東日本支部支部長賞受賞論文概要

英文タイトル : Optimal timing for therapeutic drug monitoring of voriconazole to prevent adverse effects in Japanese patients

和文タイトル : 日本人におけるボリコナゾールの有害事象を防ぐための最適な血中濃度モニタリング実施時期

著者名 : 花井雄貴¹⁾, 横尾卓也²⁾, 下山航平²⁾, 宮崎泰斗³⁾, 石井良和⁴⁾, 館田一博⁴⁾, 松尾和廣¹⁾

著者所属 : ¹⁾東邦大学薬学部臨床薬学研究室

²⁾東邦大学医療センター大森病院薬剤部

³⁾東邦大学医療センター大森病院総合診療・救急医学講座

⁴⁾東邦大学医学部微生物・感染症学講座

投稿雑誌 : Mycoses 2023 Dec; 66(12): 1035-1044. doi: 10.1111/myc.13639.

概要

【背景・目的】 トリアゾール系抗真菌薬のボリコナゾール (VRCZ) は、投与量と血中濃度が非線形の関係にあり、代謝の中心となる CYP2C19 に遺伝子多型を認めるなど、特徴的な薬物動態を有する。特に、非アジア人と比較してアジア人では CYP2C19 酵素活性が欠損した poor metabolizer (PM) の割合が高く、予期せぬ高濃度や定常状態への到達の遅れが生じる可能性がある。そのため、日常診療において治療薬物モニタリング (TDM) 実施が推奨されているが、これまで最適な初回 TDM タイミングに関しては明らかとなっていなかった。そこで本研究では、日本人を対象として TDM の適切な実施タイミングを副作用予防の観点から検証した。

【方法】 研究デザインは2施設共同の retrospective cohort study とし、18歳以上かつ VRCZ の標準用量レジメンが3日間以上、経口または静注投与された症例を対象とした。まず、初回 TDM の最適タイミングを検証するため、経口投与患者のみを対象として治療開始後3~6日目の範囲内でカットオフを設定し、初回トラフ値 (C_{\min}) を用いた薬物動態解析を行った。次に、VRCZ 開始後3~5日目の TDM 実施を recommended timing (RT) 群、6日目以降を delayed timing (DT) 群と定義し、 C_{\min} および安全性に関して比較検討した。この安全性解析においては、治療開始後30日以内の肝機能障害および視覚障害を評価項目とし、発現の予測因子について多重ロジスティック回帰分析を行った。なお、VRCZ 濃度は高速液体クロマトグラフィ (定量下限: 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) で測定した。本研究は、兵庫医科大学倫理委員会の承認を得て実施した (No. 4143)。

【結果】 まず、薬物動態解析対象の186例において、 C_{\min} 分布は TDM タイミングが遅延するにつれて上昇し、併せて有効治療域を超える $C_{\min} > 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ の割合も上昇した。また、カットオフとした3日目 (3.14 vs. 4.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $p=0.019$), 4日目 (3.54 vs. 4.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $p=0.035$), および5日目 (3.59 [RT] vs. 4.77 [DT] $\mu\text{g}/\text{mL}$, $p=0.023$) において、カットオフ以前と比べて以降の C_{\min} は有意に高値であった。しかし、カットオフ6日目では C_{\min} に有意差を認めなかったため、VRCZ は5日目以降に定常状態へ近づくことが示唆された。次に、安全性解析対象の289例において、RT 群では DT 群と比べて肝機能障害発現率が有意に低かった (21.5% vs. 36.8%, $p=0.004$)。一方、視覚障害においては RT 群と DT 群で有意差は認めなかったが (9.3% vs. 6.0%, $p=0.213$)、肝機能障害よりも発現時期が早期であったため初回 TDM の予防効果が得られにくいと考えられた。さらに、多重ロジスティック回帰分析では、DT 群 (OR=1.836, 95%CI=1.032~3.266) および $C_{\min} > 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ (OR=5.899, 95%CI=3.283~10.598) の2因子に有意差を認め、それぞれが肝機能障害発現の独立した予測因子となることが明らかとなった。

【結論】 初回 TDM の早期実施は、VRCZ の副作用、特に肝機能障害を予防するのに有益であることが示唆された。また、有効治療域を超える C_{\min} が一定数観察されたことから、非アジア人よりも CYP2C19 の PM 率が高い日本人では、安全性の面から3~5日目に初回 TDM を実施することが推奨される。ただし、5日目以降に C_{\min} が上昇する患者もいるため、初回の C_{\min} に応じて2回目 TDM の実施も考慮する必要がある。本研究で得られた結果は、VRCZ の TDM に基づく適正使用、さらには antifungal stewardship の実践に貢献できると考える。

(この内容は、2022年10月28日に第69回日本化学療法学会東日本支部総会の一般演題「ボリコナゾールの早期血中濃度モニタリングと早期肝機能障害との関連性」として発表し、第14回日本化学療法学会東日本支部支部長賞を受賞した演題に関する論文の概要である)