

経口剤ボリコナゾールに関する用量設定の検討

浜田幸宏^{1,2)}・川澄紀代¹⁾・平井 潤^{1,3)}・山岸由佳^{1,3)}・三嶋廣繁^{1,3)}

¹⁾ 愛知医科大学病院感染制御部

²⁾ Center for Anti-infective Research and Development, Hartford Hospital

³⁾ 愛知医科大学病院感染症科

(2014年6月23日受付)

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、注射剤と経口剤の2剤形をもつ。VRCZは添付文書にあるように経口剤と注射剤の用量設定が異なる。本薬剤は負荷投与量が必要であり、静脈内投与において負荷投与量として6mg/kgを1日2回投与、2日目以降は維持療法として3~4mg/kgの1日2回投与が推奨される。経口では投与初日に1回300mgを1日2回、2日目以降は維持量として150~200mgを1日2回食間投与である。経口投与では40kg以上では1回200mgを1日2回、体重が40kg未満では1回100mgを1日2回の食間投与が推奨される。今回、愛知医科大学病院において経口剤VRCZが投与された23症例において初回Therapeutic drug monitoring (TDM) を実施したVRCZ血漿中濃度と用量または用量/体重をSpearmanの相関解析を行った。VRCZ血漿中濃度と用量/体重において良好な相関関係を認めた ($r=0.47$ $p<0.05$)。今回の結果からVRCZの経口剤は注射剤と同様に、体重あたりの用量設定が適切である。

Voriconazole (VRCZ) はトリアゾール系抗真菌薬であり、注射剤と経口剤の2剤形をもつ薬剤である。添付文書上、注射剤は維持量として1回3mg/kgまたは4mg/kgと記載されている一方で、経口剤は体重40kgをカットオフとして、40kg以上では維持量として1回150mgまたは200mg、40kg未満では維持量として1回100mgとされ、それぞれ増量の記載はあるものの、剤形により用量設定が異なっていることから実際の投与にあたって臨床現場で混乱をきたすこともある。2012年8月には、日本化学療法学会および日本TDM学会からTherapeutic drug monitoring (TDM) ガイドライン¹⁾が発刊され、経口剤VRCZの初期投与設計に関しては添付文書と同様の記載になって

いる。しかしながら、VRCZの独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 審査報告書によると、国内第Ⅲ相試験によりVRCZの有効性が確認されていることから、市販後はVRCZの血漿中濃度測定を行い、至適な用法・用量について検討を続ける必要があるとも指摘されている。VRCZはTDM実施により臨床アウトカムの改善^{2,3)}が報告されており、添付文書通りの経口剤投与では血漿中濃度の低下も予想される。今回、経口剤VRCZの用量設定について後方視的に検討し、経口剤のVRCZの初期投与設計の簡易ノモグラムを作成したので報告する。

対象および方法

2012年1月から2013年10月までに愛知医科大学病院（当院）において経口剤のVRCZが食間投与されTDMを実施した23名を対象とした。初回VRCZのTDM採血は、TDMガイドライン¹⁾に記載されている原則5~7日目とし、目標VRCZ血漿中トラフ濃度を1~5 $\mu\text{g/mL}$ ^{1,4)}に設定した。VRCZの血漿中濃度は内服前のトラフ値を株式会社エス・アール・エルにて高速液体クロマトグラフィー（High performance liquid chromatography）を用いて測定を行った。統計学的検討はJMP[®]8（SAS Institute Japan）を用いてVRCZ血漿中トラフ濃度の達成率に対する非達成率を比較し、性別および目標VRCZ血漿中トラフ濃度の添付文書用量の達成率と、体重換算にした際の達成率の比較には χ^2 検定（Fisher's exact test）を用い、それ以外の連続変数にはStudent's t検定を実施した。さらにVRCZ血漿中トラフ濃度と年齢、体重、1回用量、1回用量/体重に関してSpearmanの相関解析を行い、有意確率を $p < 0.05$ として比較検討した。本研究は愛知医科大学医学部倫理委員会の承認のもと実施した。

結果

経口剤VRCZが投与された23名（男19：女4）の年齢、体重、1回用量/体重はそれぞれ、64.04 \pm 19.03歳、58.35 \pm 21.32kg、3.42 \pm 0.84mg/kg（平均 \pm 標準偏差）であった（表1）。目標VRCZ血漿中濃度を1~5 $\mu\text{g/mL}$ の達成群と非達成群では血漿中濃度以外に患者背景では有意な差は認められなかった（表1）。なお、生化学検査値などの検査項目において異常値を示す症例は含まれていなかった。全23名の内、添付文書通りに投与した19名の目標VRCZ血漿中トラフ濃度達成率は68.4%であり、重複例を含んだVRCZを3~4mg/kgの体重換算投与の11名の達成率は63.6%と両者に有意な差は認められなかった（表2）。

年齢、体重、用量とVRCZ血漿中トラフ濃度には相関関係は認められず（図1-1, 1-2, 1-3）、体重換算とVRCZ血漿中トラフ濃度の回帰分析において有意な相関が得られた（ $y = 1.90x - 2.40$, $r = 0.47$, $p < 0.05$ ）。（図1-4）

VRCZ血漿中濃度が高値または低値を示した症例は、添付文書用量および体重換算用量でも回帰直線の信頼区間外であった（図1-3, 1-4）。本解析対象患者には100kgを超える過体重の症例が2名存在した（図1-2）。先に症例16を経験し、VRCZ

表1. 患者背景

	目標VRCZ血漿中濃度 (1~5 $\mu\text{g/mL}$)		p value
	達成	非達成	
性別(男/女) ※	14/2	5/2	NS
年齢(歳)	61.38 \pm 17.95	70.14 \pm 18.65	NS
体重(kg)	59.15 \pm 20.52	56.53 \pm 21.47	NS
用量(mg/回)	196.88 \pm 67.24	185.71 \pm 34.99	NS
用量/体重(mg/kg/回)	3.37 \pm 0.71	3.56 \pm 1.02	NS
VRCZ血漿中濃度($\mu\text{g/mL}$)	3.20 \pm 0.89	6.22 \pm 4.24	$p = 0.0167$

※: χ^2 検定（それ以外 Student's t 検定），NS: Not significant

表2. 目標VRCZ血漿中トラフ濃度の添付文書用量と体重換算にした際の達成率の比較

	VRCZ目標血中濃度 (1~5 μ g/mL)		達成率(%)	p value
	達成	非達成		
用量(添付文書用量)	13	6	68.42	NS
3~4(mg/kg/回)	7	4	63.64	

全23名中、調査項目に当てはまる症例は重複例とした
Fisher's exact test, NS: not significant

図1. VRCZ血漿中濃度と各因子の相関関係

図1-1. VRCZトラフ濃度と年齢の相関

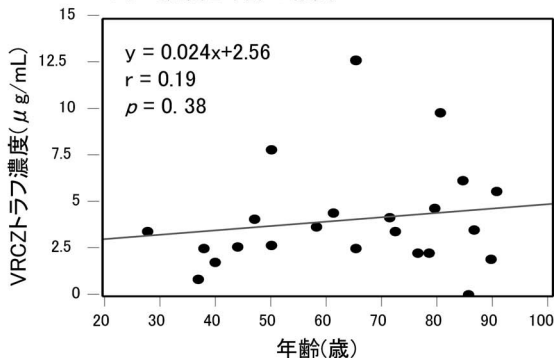


図1-2. VRCZトラフ濃度と体重の相関

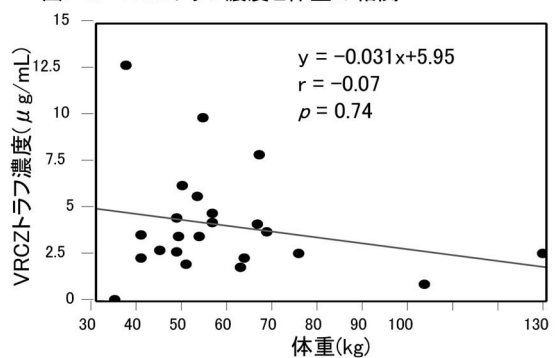


図1-3. VRCZトラフ濃度と用量の相関

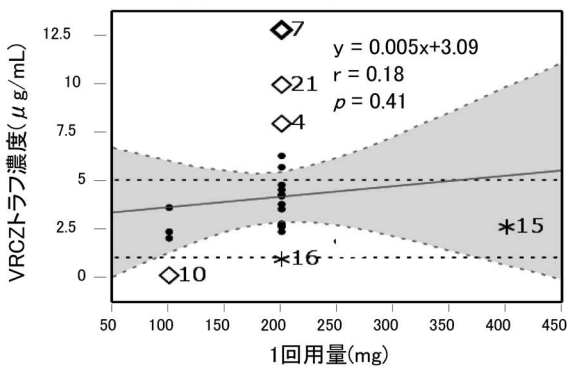
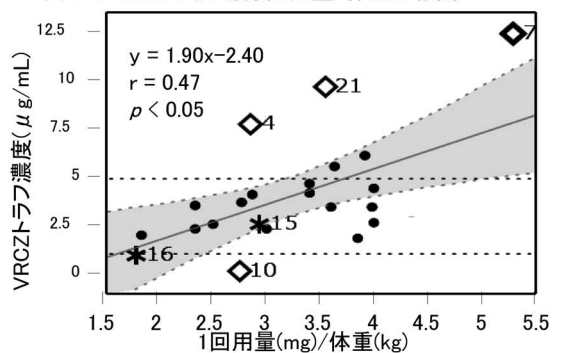


図1-4. VRCZトラフ濃度と用量/体重の相関



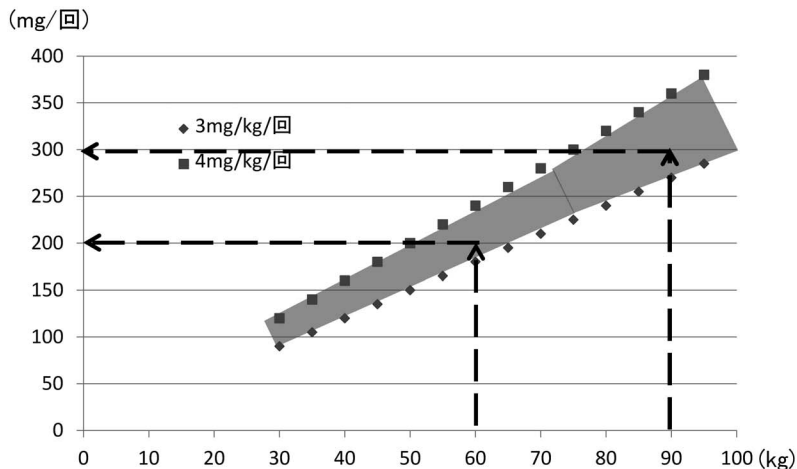
縦軸はVRCZトラフ濃度、横軸は年齢、体重(kg)、1回用量(mg)、1回用量/体重(mg/kg)
 点線は目標VRCZトラフ値1~5 μ g/mL (グレーエリアは回帰直線に対する信頼区間)
 ◇: VRCZ血漿中濃度が高値(4,7,21)や低値(10)であった症例
 *: 体重100kgを超えた症例(15,16)

血漿中濃度が0.88 μ g/mLと低値であったことから、症例15では体重あたりの用量設定にしたところ2.62 μ g/mLと目標VRCZ血漿中濃度の範囲内に収まる結果となった。

考察

VRCZのPMDA審査報告書によると、国内第Ⅲ相試験によりVRCZの有効性が確認されていることから、申請された用法・用量において承認す

図2. 経口VRCZの初期成人用量設定ノモグラム



縦軸を1回用量、横軸を体重として1回3~4mg/kgから算出される用量のレンジを記載

ることは差し支えないと記載されている。その一方で、市販後はVRCZの血漿中濃度測定を行い、至適な用法・用量について検討を続ける必要があるとも指摘されている。

当院では本結果をうけて内服でも体重あたりの用量設定にしている。その理由として、症例15ならびに16のように100kgを超えるような過体重患者を稀に経験する。先に経験した症例16では添付文書用量で投与した際に、 $0.88\mu\text{g}/\text{mL}$ と低値であったことから症例15では、注射薬と同様に体重あたりの用量換算にしたことで、 $2.62\mu\text{g}/\text{mL}$ と良好な血漿中濃度が得られた(図1-4)。VRCZは非線形型の薬物動態と報告^{5,6)}されているが、目標血漿中濃度範囲内では良好な線形の薬物動態を示している。今回、全症例において薬物相互作用のある薬剤の併用はなかったことから、VRCZ血漿中濃度の高値を呈した症例(4, 7, 21)は、測定はしていないものの、VRCZ代謝酵素であるcytochrome P450 2C19のpoor metabolizer (PM)であった可能性が高く、23症例中3例と約13%であった。症例数は少ないものの日本人を対象としたPMの発現頻度18.8%の報告⁷⁾と同様な頻度と

考えている。一方で、PMでなかった患者群においてもVRCZの血漿中濃度が高値を示すこともあり⁸⁾、TDMの実施が極めて重要になる。サブ解析としてVRCZ血漿中濃度の高値を呈した症例を除き、再解析した回帰モデル式も有意なモデル($y=0.94x+0.09$, $r=0.47$, $p<0.05$)が算出され、係数および切片の影響度は低く目標血漿中濃度域では線形モデルでも問題ないと考えられる。さらに添付文書用量と体重あたりの用量設定の目標VRCZ血漿中濃度達成率に有意な差がなかったことから、VRCZ 3~4mg/kgの範囲内で体重あたりの簡易ノモグラムを作成した(図2)。経口剤のVRCZの添付文書に従えば、40kg以上では一律の用量設定になるが、本ノモグラムは図2に記載したように、1回量は維持量として60kgで200mg、90kgで300mgが目安となる。経口剤投与時に体重換算値で問題になるのは、用量の端数ができるため本ノモグラムに準じ近似値を考慮している。日本で市販されているVRCZの経口剤は50mg錠と200mg錠がある。当院では経口剤VRCZの初回負荷用量は注射剤同様に6mg/kgで投与後に、本ノモグラムに準じ50mg錠で増減す

る投与レジメンで推奨している。

VRCZのTDMの重要性は、日本のTDMガイドライン¹⁾、米国のIDSAガイドライン⁹⁾、また英国の抗真菌薬TDMガイドライン¹⁰⁾からもコンセンサスが得られている。今回、経口剤の用量設定に焦点を絞ったが、近年、経口剤のバイオアベイラビリティが100%でないことが明確^{11~13)}になっていること、今回の検討ではPMの測定を行っていないことが本研究の限界であり、今後の検討課題と考えている。

今回の検討結果では、経口剤において添付文書通りの投与で概ね問題ないことが確認されたが、体重が100kgを超える症例も2例存在し、体重換算投与で有意な回帰モデルが得られたことから、経口剤も注射剤と同様にノモグラムなどを利用した体重あたりの用量換算が望ましいことが示唆された。ただし、アジア人においてPMは約2割程度存在することからも、本ノモグラムの使用に際しては原則、線形モデルを考慮しており、十分に留意し使用するべきである。

文献

- HAMADA, Y.; I. TOKIMATSU, H. MIKAMO, *et al.*: Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of voriconazole: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J. Infect. Chemother.* 19: 381~392, 2013
- SMITH, J.; N. SAFDAR, V. KNASINSKI, *et al.*: Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50: 1570~1572, 2006
- PARK, W. B.; N. H. KIM, K. H. KIM, *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.* 55: 1080~1087, 2012
- HAMADA, Y.; Y. SETO, K. YAGO, *et al.*: Investigation and threshold of optimum blood concentration of voriconazole: a descriptive statistical meta-analysis. *J. Infect. Chemother.* 18: 501~507, 2012
- PURKINS, L.; N. WOOD, P. GHARAMANI, *et al.*: Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous- to oral-dose escalation regimens. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46: 2546~2553, 2002
- PURKINS, L.; N. WOOD, P. GHARAMANI, *et al.*: Voriconazole, a novel wide-spectrum triazole: oral pharmacokinetics and safety. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 56 Suppl. 1: 10~16, 2003
- KUBOTA, T.; K. CHIBA & T. ISHIZAKI: Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. *Clin. Pharmacol. Ther.* 60: 661~666, 1996
- 木村匡男, 山岸由佳, 川澄紀代, 他: 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. Antibiotics* 63: 255~264, 2010
- WALSH, T. J.; E. J. ANAISSIE, D. W. DENNING, *et al.*: Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 46: 327~360, 2008
- ASHBEE, H. R.; R. A. BARNES, E. M. JOHNSON, *et al.*: Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J. Antimicrob. Chemother.* 69: 1162~1176, 2014
- PASCUAL, A.; C. CSAJKA, T. BUCLIN, *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.* 55: 381~390, 2012
- HOPE, W. W.: Population pharmacokinetics of voriconazole in adults. *Antimicrob. Agents Chemother.* 56: 526~531, 2012
- NEELY, M.; T. RUSHING, A. KOVACS, *et al.*: Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin. Infect. Dis.* 50: 27~36, 2010

Evaluation of voriconazole oral dosage in Japan

YUKIHIRO HAMADA^{1,2)}, NORIYO KAWASUMI¹⁾, JUN HIRAI^{1,3)},
YUKA YAMAGISHI^{1,3)} and HIROSHIGE MIKAMO^{1,3)}

¹⁾ Department of Infection Control and Prevention,
Aichi Medical University Hospital

²⁾ Center for Anti-infective Research and Development, Hartford Hospital

³⁾ Department of Clinical Infectious Diseases,
Aichi Medical University Hospital

Voriconazole (VRCZ), a broad-spectrum triazole, is served in two dosage forms-injection and oral. VRCZ is difference dosage of oral and intravenous administration writing a medical package insert in Japan.

6 mg/kg intravenous injection (IV) twice daily for first day as initial loading dose, followed by 3–4 mg/kg IV twice daily between meals is recommended. 300 mg orally twice daily for first day as initial loading dose, followed by 150–200 mg orally twice daily between meals is recommended. Patients weighing over 40 kg, 200 mg orally twice daily between meals is recommended. Patients weighing under 40 kg, 100 mg orally twice daily between meals is recommended, increase to 150 mg twice daily if inadequate response. This study evaluated VRCZ trough concentration and oral dosage in the 23 cases which administered VRCZ to analysis for TDM in Aichi University Hospital. Spearman rank correlation coefficient was calculated to examine relationships among variables. The level of statistical significance was set at $p=0.05$. All data were analyzed and processed on JMP[®] 8 (SAS Institute Japan). There was a significant positive correlation between VRCZ trough concentration and dose/weight ($r=0.47$ $p<0.05$).

In this result, VRCZ oral dosage is appropriate to administer dose/weight (mg/kg) twice a day as same as IV.