

CYP2C19 遺伝子解析結果からみたボリコナゾール血中濃度 モニタリングの臨床的意義

木村匡男^{1,2)}・山岸由佳¹⁾・川澄紀代^{1,2)}・萩原真生^{1,2)}・
長谷川高明²⁾・三嶋廣繁¹⁾

¹⁾愛知医科大学病院感染制御部

²⁾愛知医科大学病院薬剤部

(2010年1月4日受付)

ボリコナゾール (voriconazole; VRCZ) は、薬物代謝酵素 CYP2C19 や CYP3A4, CYP2C9 で代謝されるが、日本人の約 20% が CYP2C19 欠損者 (PM) とされており、PM の場合 VRCZ の血漿中濃度が上昇することが報告されている。また、有害事象として、重篤な肝障害、視覚障害などが現れることがあり、血中薬物モニタリング (TDM) 対象薬剤になっている。今回、VRCZ が投与された 15 症例に関して、血漿中濃度と有害事象の関連について検討をおこなうとともに、VRCZ が投与され CYP2C19 の遺伝子解析が実施可能であった 3 症例についても検討を行った。今回の結果から、VRCZ 投与量とトラフ濃度の相関は弱かった。3 症例とも添付文書に従った投与方法であった。症例 1 では投与開始 4 日目の血漿中トラフ濃度は 8.43 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と高値を示し、幻視・幻覚の有害事象が発現したが、PM ではなかった。症例 2 では投与開始 4 日目、7 日目の血漿中トラフ濃度はそれぞれ 5.53 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、8.61 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と高値を示し、AST・ALT などの肝機能指標が軽度上昇し、PM であった。症例 3 では投与開始 5 日目の血漿中トラフ濃度は 3.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、12 日目の血漿中トラフ濃度は 3.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と変化は認められず、治療域内を維持し、PM ではなかった。

今回の検討結果から、VRCZ は CYP2C19 の発現の有無に関係なく、体内動態が比較的不安定で、個人により大きな変動があることが示唆された。したがって、VRCZ の投与にあたっては、頻回の TDM の実施が治療上有効性を高め、毒性を軽減させる上で重要であると考えられる。

深在性真菌症は診断が容易ではなく、病態によっては必ずしもよい治療効果が得られていない現状がある。深在性真菌症の多くは、重篤な基礎疾患を有し、免疫能が低下した易感染性宿主に日和見感染として発症する。したがって、深在性真

菌症は、今後も高度医療の普及や高齢化により増加することが予想される。

トリアゾール系の抗真菌薬のボリコナゾール (VRCZ) は、カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属、スケドスポリ

ウム属など幅広い抗真菌スペクトルを有している。VRCZは深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007においてアスペルギルス症の第一選択薬として位置づけられているが、有害事象として重篤な肝障害、視覚障害などが現れることがある。海外においては、血漿中濃度と肝機能障害や視覚異常の発現には相関が認められている^{1,2)}。また、VRCZはCYP2C19やCYP3A4、CYP2C9で代謝されるが、日本人の約20%がCYP2C19欠損者 (poor metabolizer; PM) とされており³⁾、PMではVRCZの代謝が遅延し、extensive metabolizer (EM) と比較して血漿中濃度が高くなり、それに伴い血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC) が3~6倍増加することが報告されている^{4~7)}。Infectious Diseases Society of America (IDSA) のアスペルギルス感染症治療ガイドラインにおいては、毒性の評価や十分量のVRCZが投与されているか評価するためにVRCZの血漿中濃度の測定がエビデンスレベルB-IIIとして示されており⁸⁾、これらのことをふまえて、日本においても血中薬物モニタリング (TDM) 対象薬剤となっている。しかしながら、日本においては、VRCZ投与症例における血漿中濃度と有害事象、CYP2C19の遺伝子多型に関する報告はわずかである。そこで今回、愛知医科大学病院でVRCZが投与された症例に関して、血漿中濃度と有害事象の関連について検討を行うとともに、VRCZが投与されCYP2C19の遺伝子解析が実施可能であった症例についても検討を行ったので報告する。

対象と方法

愛知医科大学病院で、2008年8月からVRCZのTDM解析を実施した15例を対象とした。また遺伝子解析の同意取得が可能であった3例を症例の対象とした。VRCZの血漿中濃度は点滴静脈内投与前または内服前に採血を行い、株式会社エ

ス・アール・エルにて測定を行った。肝機能障害については厚生労働省の医薬品等の副作用の重篤度分類基準に基づきグレード評価を行い、VRCZ投与前値と投与終了時値の変動を比較評価した。視覚障害に関しては患者の訴えにより評価した。CYP2C19の遺伝子多型の解析は、患者から同意を得て血液を2 mL採取し、株式会社ビー・エム・エルにて、CYP2C19 * 2 (G681A)とCYP2C19 * 3 (G636A) の2箇所をInvader法にて解析を行った。統計学的検討は、相関係数はSpermanの相関係数を用いて解析を行った。なお、本研究は、2009年1月に愛知医科大学病院の倫理委員会 (承認番号588) の承認を得て行った。

結 果

患者背景は、男性11例、女性4例、年齢は 62.1 ± 23.3 歳 (平均 \pm S.D.) であった。投与経路は静脈内投与7例、経口投与6例、静脈内投与から経口投与へのスイッチは2例であった。

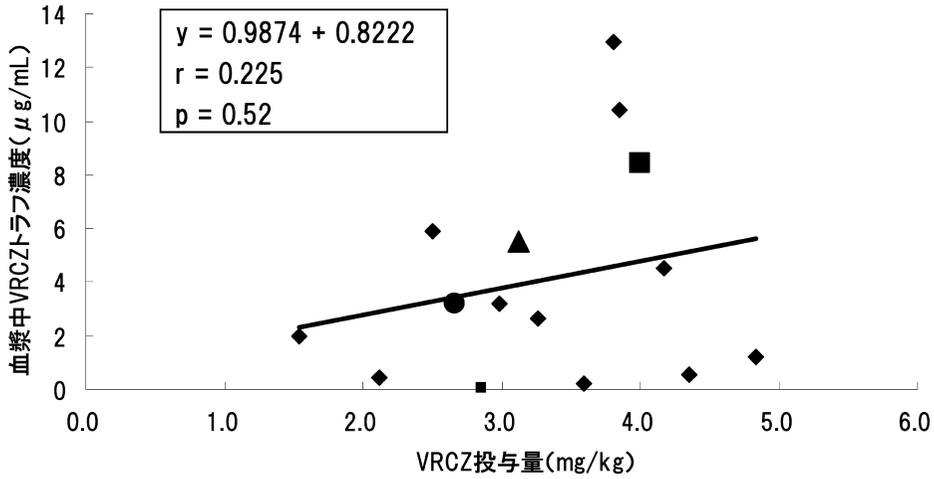
15例の血漿中トラフ濃度は $4.09 \pm 3.93 \mu\text{g/mL}$ であり、VRCZ投与量とトラフ濃度の関係は相関が弱かった (図1)。トラフ濃度 $3 \mu\text{g/mL}$ 以下の症例は15例中7例、 $5 \mu\text{g/mL}$ 以上の症例は15例中5例であった。

有害事象に関して、幻覚・幻視については13.3% (2/15)、そのうち1例 (症例1) はVRCZの血漿中トラフ濃度は高値であった。肝機能障害に関してはAST、ALT、ALPがグレード1または2まで上昇した症例は13.3% (2/15)、そのうち1例は病態の悪化によるものであった。また、抑うつ有害事象が出現した症例が6.7% (1/15) あった。

CYP2C19の遺伝子解析では33.3% (1/3) が遺伝子欠損 (PM) であり、PMの症例2においてVRCZの血漿中トラフ濃度は $8.61 \mu\text{g/mL}$ まで上昇し、肝機能指標が軽度上昇した。

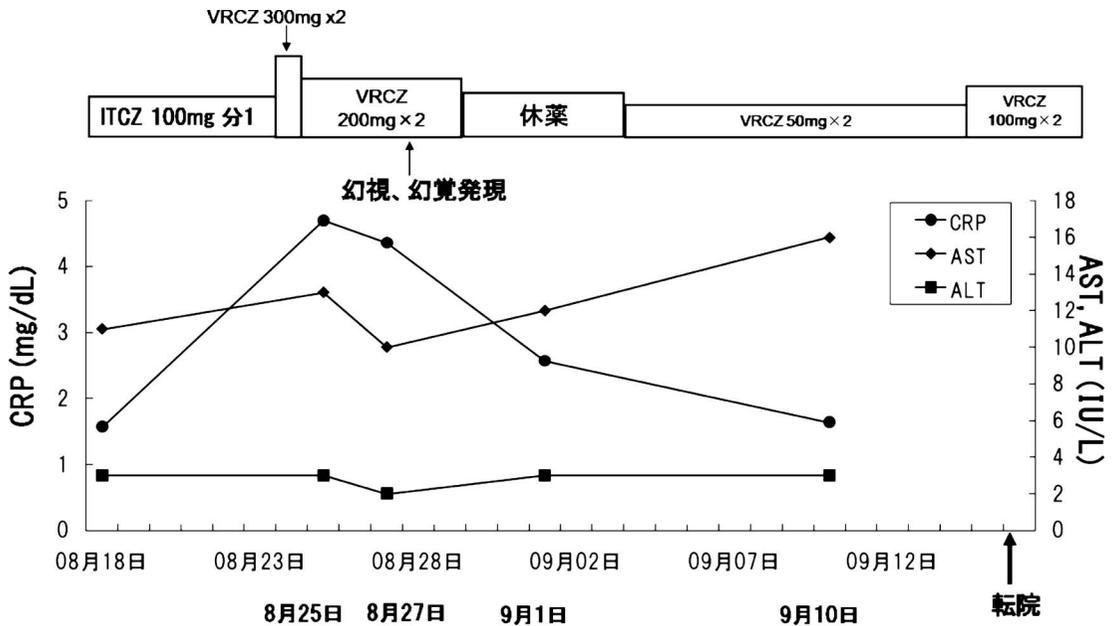
【症例1】 (図2) 58歳男性。身長168 cm、体重

図1. VRCZ投与量と血漿中トラフ濃度との関係



■ (大) : 症例1, ▲ : 症例2, ● : 症例3, ■ (小) : 小児例

図2. 症例1の臨床経過



ポリコナゾール(μg/mL)*

8.43

0.93

0.82

アスペルギルス抗原

0.5

β-Dグルカン(pg/mL)

40

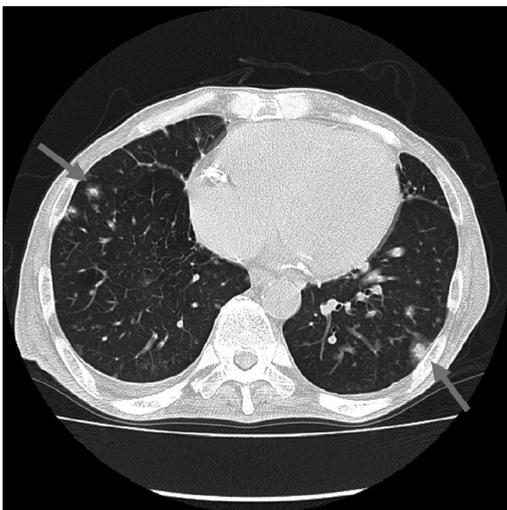
*血漿中トラフ濃度

50 kg。24年前に肺結核，20年前に糖尿病と脳梗塞，6年前に糖尿病性腎症にて血液透析導入の既往歴があった。1年前に大腸癌のため右半結腸・S状結腸切除を施行され，その後，後腹膜炎のため腸瘻を造設した。平成21年2月25日の胸部CT検査でアスペルギルス感染症が疑われ，血液生化学検査にて β -Dグルカン値が75.6 pg/mL，アスペルギルス抗原1.3（正常0.5未満），さらに同年3月に血痰を認めたため，イトラコナゾール（ITCZ）の内服を開始した。内服開始後，肉眼的血痰は消失したが，繰り返し施行した胸部CT検査では，両側肺に散在する斑状陰影が存続していた。同年7月頃から再度血痰が出現し始め，8月に再度施行した胸部CT検査（図3）で，あらたに両側肺に大小の結節影を認めた。血液検査でもアスペルギルス抗原値の陽性が続いたため，アスペルギルス症の再燃と診断し，8月23日ITCZを中止し，24日からVRCZを開始した。VRCZの投与量は初日6 mg/kg/回（1回300 mg，1日2回），2日目以降4 mg/kg/回（1回200 mg，1日2回）としたが，投与開始4日目の血漿中トラフ濃度は8.43 μ g/mLと高値を示し，幻視・幻覚の有害事象が発現し

た。その後5日間休薬し，濃度が十分低下していることを確認し投与開始時の4分の1量である1 mg/kg/回（1回50 mg，1日2回）で開始したが，幻視・幻覚は出現しなかった。血漿中トラフ濃度は0.82 μ g/mLと低値を示していたため，2 mg/kg/回（1回100 mg，1日2回）に増量し経過観察し，その後転院となった。遺伝子解析結果はPMではなかった。

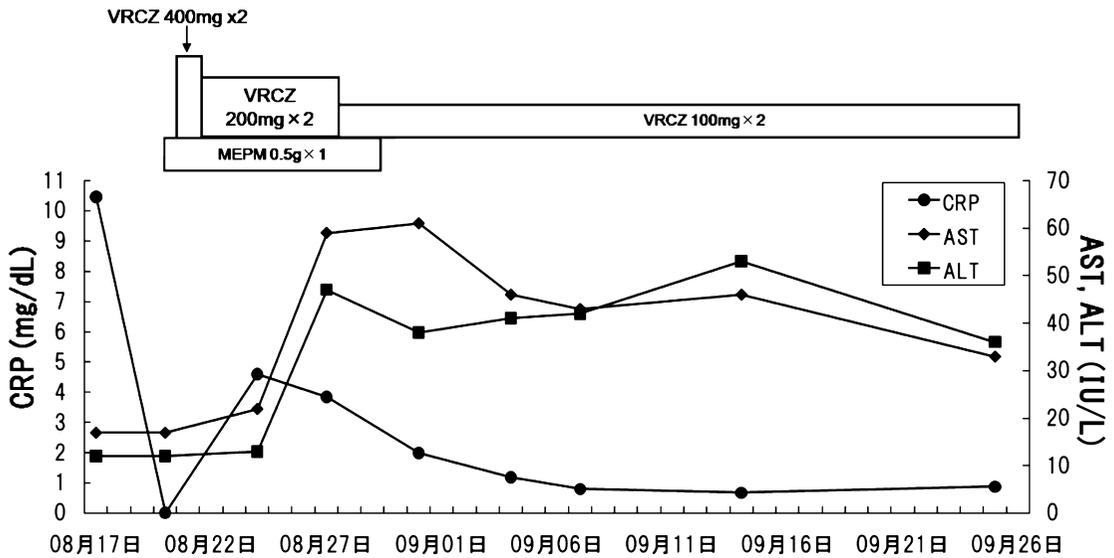
【症例2】（図4）74歳男性。身長157 cm，体重64 kg。37年前に糖尿病，15年前に心不全，3年前に慢性腎不全の急性増悪による血液透析の導入がされた。また，全身性特発性好酸球增多症候群，間質性腎炎の既往歴があった。全身性特発性好酸球增多症候群に対してステロイド薬全身投与を行っていた。平成21年8月3日胸部CT検査（図5）で，斑状のすりガラス陰影を認めた。また，アスペルギルス抗原値が3.0と高値を示したため，アスペルギルス症と診断し，8月21日からVRCZの投与を開始した。VRCZの投与設計は初日6 mg/kg/回（1回400 mg，1日2回），2日目以降4 mg/kg/回（1回200 mg，1日2回）としたが，投与開始4日目，7日目の血漿中トラフ濃度はそれぞれ5.53 μ g/mL，8.61 μ g/mLと高値を示した。また，投与7日目に，AST 59 IU/L，ALT 47 IU/Lと軽度高値を呈したため，VRCZの副作用を懸念し，投与量を2 mg/kg/回（1回100 mg，1日2回）に減量したところ，減量から4日目に，VRCZ血漿中濃度は，3.18 μ g/mLまで低下した。 β -Dグルカン値は8月17日（VRCZ投与開始4日前）33 pg/mLから，8月27日（VRCZ投与開始7日目）79.1 pg/mLと上昇傾向であったが，以後漸減し，9月7日（投与18日目）24.1 pg/mL，9月14日（投与25日目）18.7 pg/mLと低下した。また，アスペルギルス抗原は8月3日（投与開始前18日目）3.0，8月27日（投与7日目）3.1と軽度上昇したが，8月31日（投与11日目）2.8，9月25日（投与36日目）2.1と低下傾向を示したことから

図3. 症例1の胸部CT



矢印：結節性陰影

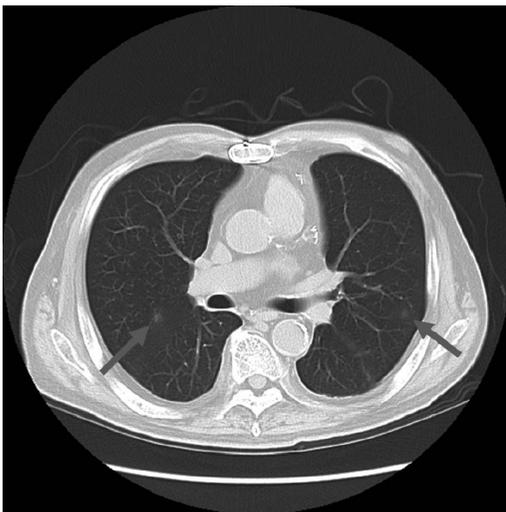
図4. 症例2の臨床経過



	8月17日	8月24日	8月27日	8月31日	9月7日	9月14日	9月25日
ポリコナゾール(μg/mL)*		5.53	8.61	3.18	2.57	2.18	
アスペルギルス抗原	3.0		3.1	2.8			2.1
β-Dグルカン(pg/mL)	33		79.1	78.1	24.1	18.7	

*血漿中トラフ濃度

図5. 症例2の胸部CT

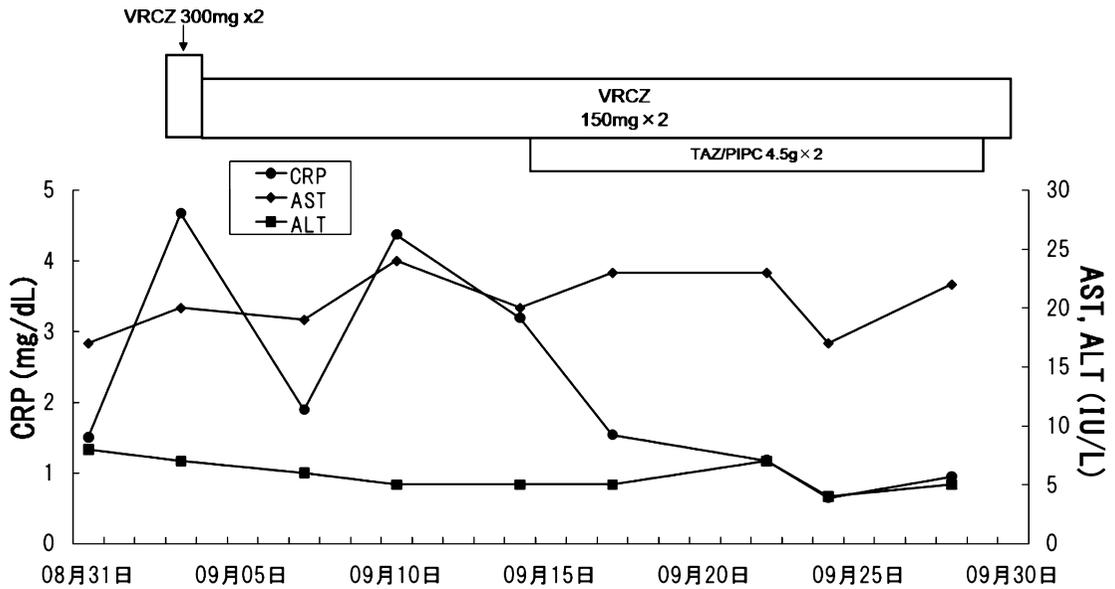


矢印：結節性陰影

VRCZ投与が有効であると判断し、16週間の投与を継続した。遺伝子解析結果はPMであった。

【症例3】(図6) 86歳女性。身長145 cm, 体重56.3 kg。約10年前から心不全, パセドウ病, ネフローゼ症候群の既往があり, また平成20年に右腎盂癌に対して経腹膜外的右腎全摘術が施行されていた。平成21年8月13日の血液検査でβ-Dグルカン値739 pg/mL, アスペルギルス抗原1.4と高値を示したが, 胸部X線検査でスリガラス陰影を認め, ニューモシスティス肺炎の診断で経過観察されていた。治療は, スルファメトキサゾール/トリメトプリムに薬剤性アレルギーを認めたため, ペンタミジン吸入を行った。8月31日β-Dグルカン値590 pg/mLと低下したものの, アスペルギルス抗原は1.8と上昇傾向を呈し, 胸部CT

図6. 症例3の臨床経過



8月27日 8月31日 9月7日 9月14日 9月24日

ポリコナゾール($\mu\text{g}/\text{mL}$)*

3.2 3.25

アスペルギルス抗原

1.8 1.5 1.4

β -Dグルカン(pg/mL)

590 281 253 275

*血漿中トラフ濃度

図7. 症例3の胸部CT



矢印：胸水貯留，矢印：スリガラス陰影

(図7)で斑状陰影の悪化を認めたため、アスペルギルス症の合併と診断され、9月3日からVRCZ投与を開始した。VRCZの投与量は初日6 mg/kg/回(1回300 mg, 1日2回), 2日目以降3 mg/kg/回(1回150 mg, 1日2回)としたが、投与開始5日目の血漿中トラフ濃度は3.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 12日目の血漿中トラフ濃度は3.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、血中濃度に大きな変化は認められず、治療域内を維持していた。8月31日(VRCZ投与開始3日前)アスペルギルス抗原1.8, β -Dグルカン値590 pg/mL であったのが、9月24日(投与22日目)アスペルギルス抗原1.4, β -Dグルカン値275 pg/mL とどちらも漸減傾向を示し、VRCZ投与が有効と判断し、投与を継続した。遺伝子解析結果はPMではなかった。

考 察

近年、深在性真菌症は診断技術の向上や様々な新しい治療薬の開発などにより、治療成績が向上してきている。深在性真菌症のなかでもアスペルギルス症においては、宿主状態が不良ことが多いことが多く、治療に難渋するケースが多いのが現状である。アスペルギルス症の第一選択薬である VRCZ は、侵襲性アスペルギルス症におけるアムホテリシン B (AMPH-B) との比較試験において、有効率、死亡率、安全性、治療継続率など全てにおいて AMPH-B に有意に優ることが報告されている^{9,10)}。VRCZ を投与する際には、有効性と安全性を考慮する必要があるが、VRCZ の薬物動態と遺伝子多型、有害事象の関係などに関する報告はあまりない。そこで今回、VRCZ を投与した患者 15 症例における血漿中濃度と有害事象に関して検討し、さらに患者の同意を得て CYP2C19 の遺伝子解析を行った VRCZ 投与症例に関して、血漿中濃度と遺伝子多型、有害事象の関連について検討を行った。

今回の 15 症例の検討においては、VRCZ の投与量と血漿中濃度は、相関係数が 0.4 未満であり、血漿中濃度は個人間のばらつきが極めて大きいことが示唆された。また、遺伝子解析を行った症例に関して、症例 1 は添付文書で承認された投与範囲内であったにもかかわらず VRCZ の血漿中濃度は有害事象発現域まで上昇し、幻視・幻覚の症状が発現したが、肝機能指標の変動は認められなかった。遺伝子解析の結果 PM ではなかった。症例 2 では、VRCZ の血漿中濃度は有害事象発現域まで上昇し、肝機能指標が軽度上昇した。さらに、遺伝子解析の結果は PM であった。VRCZ は主に肝臓の CYP3A4、CYP2C19、CYP2C9 の分子種で代謝にされることが知られている¹¹⁾。また、肝臓や小腸において薬物を代謝するために必要な酵素である CYP には遺伝子多型が存在する。な

かでも CYP2C19 では extensive metabolizer (EM), heterozygous extensive metabolizer (HEM), poor metabolizer (PM) が存在し、日本人には CYP2C19 活性の低い PM の頻度が約 15~20% と高いことが報告されている^{4,12,13)}。さらに、PM では VRCZ の代謝が遅延し、EM と比較して血漿中濃度が高くなり、それに伴い血漿中濃度時間曲線下面積が 3~6 倍増加することが知られている^{5~7)}。症例 1 に関しては PM ではなかったが血漿中濃度が異常上昇し、症例 2 に関しては PM であり濃度が上昇したことから、遺伝子多型の有無に関わらず思わぬ血漿中濃度の上昇が認められることが考えられ、遺伝子多型のみでは説明しきれないことから、VRCZ 投与にあたっては TDM の実施が極めて重要であることが示唆された。

VRCZ の治療血漿中トラフ濃度域に関する報告は様々であるが、日本人の健康成人において肝機能障害が発生した症例のうち、血漿中濃度が測定されていた症例において血漿中トラフ濃度はいずれも 4.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であったことから、添付文書には 4.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えないこととの記載がある。海外においてはトラフ濃度が 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下²⁾、あるいは 2.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満で無効例が増加したとの報告がある¹⁴⁾。また他の報告において有効治療トラフ濃度は 1~6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ としていることから^{15,16)}、これらのことを総合的に考慮して、当院の VRCZ のトラフ濃度の設定は、3~5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ としている。また、血漿中濃度は投与量の増量とともに非線形に上昇することも報告されている¹⁷⁾ ことから、急激な投与量の増量には注意が必要となる。今回の結果から、VRCZ を投与する場合、常用量の投与においても血漿中濃度測定の重要性が示唆され、治療濃度域を推移させるためには、より厳密に投与設計を行うことが必要であると考えられた。

今回、有害事象に関しては 15 症例中 2 例に肝機能指標の上昇が認められ、その 1 例は病態の悪化によるものであった。幻視・幻覚においても 15

症例中2例に認められた。症例1, 2においては血中濃度の上昇とともにそれぞれ別の有害事象が発現した。有害事象においては肝障害, 視覚異常, 悪心, 嘔吐, 霧視, 頭痛などが知られている。国内第III相臨床試験では霧視や羞明などの視覚に関する有害事象の発現頻度は52%であり, これらの有害事象は投与初期に多く, 持続期間は1週間以内であると報告されている。肝・胆道系の有害事象の発生頻度は36%であり, 定期的な肝機能検査を行うことが望ましいとの報告がある¹⁸⁾。また, 海外では, 肝障害や視覚異常と血中濃度には相関があるとの報告があり^{1,2)}, VRCZの血漿中濃度が1 µg/mL上昇するごとに視覚障害発症のオッズ比は4.7ずつ, ALT異常発現のオッズ比は7.4ずつ増加することも報告されている¹⁹⁾。しかしながら, 日本での臨床試験の段階においては血漿中濃度と有害事象の関係性は認められてはいない²⁰⁾。症例3に関しては, PMではなく, 血漿中VRCZは良好な濃度を維持し, 有害事象も認められなかった。VRCZを投与する際は, 血漿中濃度のみならず肝機能値の推移や視覚異常の発現の有無には十分注意が必要であることが示唆された。

今回の検討から, VRCZは個人間でのばらつきが非常に大きいと考えられ, 海外の臨床研究においても同様の報告がされており^{1,21)}, 投与量よりも個人差が大きいため臨床現場での血漿中濃度の予測は非常に困難であると考えられる。症例数は少ないもののVRCZはCYP2C19の発現有無に関係なく体内動態に大きな変動があること, また有害事象に関しても濃度の上昇とともに発現する可能性があることが示唆された。国内第III相臨床試験においては, PMの血漿中VRCZ濃度は高い傾向であったが, EM, HEMと比較すると有意な差は認められていない。これらのことからCYP2C19の遺伝子多型からだけでは血漿中濃度の上昇は予測できないことが考えられ, TDMを行い, より厳密な投与設計が必要になると考えら

れる。また, 臨床症例においては体重や併用薬, その他の合併症などの影響も強いと考えられるため, VRCZの投与にあたっては, 頻回のTDMの実施が治療上有効性を高め, 毒性を軽減させる上で重要である。

今回, 小児の1症例において体重当たりの投与方法で投与したにも関わらず, 血漿中トラフ濃度は0.11 µg/mLと低値を示した。小児患者におけるVRCZの薬物動態および薬動力学のデータは不足しているが, NEELY, M.ら²²⁾は, 0.8~20.5歳の患者46例計207件のVRCZ測定データから, 血清VRCZのトラフ値1,000 ng/mL未満では死亡のオッズ比は2.6倍増加と関連していたことを報告している。さらに, NEELY, M.ら²²⁾は, シミュレーション結果から, 7 mg/kg 静脈内投与または200 mg 1日2回経口投与により, ほとんどの患者でトラフ値1,000 ng/mL超を達成すると予測可能であったが, 濃度のばらつきが大きくなる可能性も指摘していることから, 小児へVRCZを投与する際もTDMの実施が不可欠であり, 日本人における小児のデータ集積を行う必要があると考えられる。

文 献

- 1) GOODWIN, M. L. & R. H. DREW: Antifungal serum concentration monitoring: an update. *J. Antimicrob. Chemother.* 61: 17~25, 2008
- 2) PASCUAL, A.; T. CALANDRA, S. BOLAY, *et al.*: Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin. Infect. Dis.* 46: 201~211, 2008
- 3) KIMURA, M.; I. IEIRI, K. MAMIYA, *et al.*: Genetic polymorphism of cytochrome P 450s, CYP2C19, and CYP2C9 in a Japanese population. *Ther. Drug Monit.* 20: 243~247, 1998
- 4) SHIMIZU, T.; H. OCHIAI, F. ASELL, *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 Metabo. Pharmacokinet.* 18: 48~70, 2003
- 5) WOOD, N.: Voriconazole の薬物動態。日本化学療法学会雑誌 53 (S-2): 16~23, 2005
- 6) IKEDA, Y.; K. UMEMURA, K. KONDO, *et al.*: Pharmacokinetics of voriconazole and cytochrome P450 2C19 genetic status. *Clin. Pharmacol. Ther.* 75: 587~588, 2004
- 7) WEISS, J.; M. M. HOEVEL, J. BURHENNE, *et al.*: CYP2C19 genotype is a major factor contributing to the highly variable pharmacokinetics of voriconazole. *J. Clin. Pharmacol.* 49: 196~204, 2009
- 8) WALSH, T. J.; E. J. ANAÏSSIE, D. W. DENNING, *et al.*; Infectious Diseases Society of America: Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect Dis.* 46: 327~360, 2008
- 9) KARTHAUS, M.: Voriconazole versus amphotericin B for invasive aspergillosis. *N. Eng. J. Med.* 347: 2080~2081, 2002
- 10) HERBRECHT, R.; D. W. DENNING, T. F. PATTERSON, *et al.*; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N. Eng. J. Med.* 347: 408~415, 2002
- 11) MURAYAMA, N.; N. IMAI, T. NAKANE, *et al.*: Roles of CYP3A4 and CYP2C19 in methyl hydroxylated and N-oxidized metabolite formation from voriconazole, a new anti-fungal agent, in human liver microsomes. *Biochem. Pharmacol.* 73: 2020~2026, 2007
- 12) KUBOTA, T.; K. CHIBA, T. ISHIZAKI: Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. *Clin. Pharmacol. Ther.* 60: 661~666, 1996
- 13) FURUTA, T.; K. OHASHI, K. KOSUGE, *et al.*: CYP2C19 genotype status and effect of omeprazole on intragastric pH in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 65: 552~561, 1999
- 14) SMITH, J.; N. SAFDAR, V. KNASINSKI, *et al.*: Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50: 1570~1572, 2006
- 15) LEWIS, R. J.: What is the "therapeutic range" for voriconazole. *Clin. Infect. Dis.* 46: 212~214, 2008
- 16) BRUGEMANN, R. J. M.; J. P. DONNELLY, R. E. AARNOUTSE, *et al.*: Therapeutic drug monitoring of voriconazole. *Ther. Drug Monit.* 30: 403~411, 2008
- 17) 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
- 18) 医薬品インタビューフォーム, ブイフェンド錠 50 mg, 200 mg, ブイフェンド 200 mg 静注用, フェイザー株式会社, 2005 年 6 月作成
- 19) TAN, K.; N. BRAYSHAW, K. TOMASZEWSKI, *et al.*: Investigation of the potential relationship between plasma voriconazole concentration and visual adverse events or liver function test abnormalities. *J. Clin. Pharmacol.* 46: 235~243, 2006
- 20) 二木芳人, 吉田 稔, 島田 馨, 他: 深在性真菌症に対する voriconazole の臨床試験。日本化学療法学会雑誌 53 (S-2): 32~50, 2005
- 21) TRIFFO, S.; G. PENNICK, J. PI, *et al.*: Monitoring plasma voriconazole levels may be necessary to avoid sub-therapeutic levels in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cancer* 109: 1532~1535, 2007
- 22) NEELY, M.; T. RUSHING, A. KOVACS, *et al.*: Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin. Infect. Dis.* 50: 27~36, 2010

Clinical implication of therapeutic drug monitoring on voriconazole from the aspect of the analysis for CYP2C19 gene

MASAO KIMURA^{1,2)}, YUKA YAMAGISHI¹⁾, NORIYO KAWASUMI^{1,2)},
MAO HAGIHARA^{1,2)}, TAKAAKI HASEGAWA²⁾ and HIROSHIGE MIKAMO^{1,2)}

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

²⁾Department of Pharmacy, Aichi Medical University

Three microsome enzymes are involved in voriconazole (VRCZ) metabolism, CYP2C19, CYP3A4 and CYP2C9, and subjects classified as poor metabolizers (PM), which would include about 20% of Japanese population, had higher serum VRCZ concentrations than other subjects. Also, because VRCZ appears hepatotoxicity and visual disturbance in side effect, VRCZ must be done therapeutic drug monitoring (TDM). This study evaluated the three cases which administered VRCZ to analysis for CYP2C19 gene. This study evaluated VRCZ trough concentration and side effect in the fifteen cases which administered VRCZ to analysis for TDM in Aichi University Hospital. Also, the administering design of VRCZ followed drug information in the three cases. Correlation of VRCZ trough concentration and dosage was weak in fifteen cases. In case 1, although patient is not PM, trough concentration of VRCZ showed high concentration (8.43 $\mu\text{g}/\text{mL}$) after 4 days of starting administration and appeared side effects of illusion and optical illusion. In case 2, although patient is PM, trough concentration of VRCZ showed 5.53 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 8.61 $\mu\text{g}/\text{mL}$ after 4 days and 7 days of starting administration, respectively, also liver function (AST, ALT and others) rised slightly. In case 3, although patient is not PM, trough concentration of VRCZ after the 5 days and 12 days of starting administration showed 3.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 3.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively, also maintained therapeutic trough level.

In this result, it was thought that pharmacokinetics of VRCZ was unstable comparatively and concentration of VRCZ varied generally among individuals regardless of the CYP2C19 genotype. Therefore, it was important to an individual patient to improve a clinical effect, and to decrease the adverse event from the initial administering design, and is necessary to do the administering design afterwards while doing TDM at many times.