

## 日本感染症医薬品協会奨励賞受賞講演会記録

2014年10月6日, 学士会館 320号

【2014年度受賞講演, 座長: 佐藤吉壮】

### ボリコナゾールのCYP2C19遺伝子多型解析に基づく 至適投与量設計法の確立

松元一明

慶應義塾大学薬学部実務薬学講座

#### はじめに

アゾール系の深在性真菌症治療薬であるボリコナゾール (VRCZ) はカンジダ, アスペルギルス, クリプトコッカスなどに対し, 優れた抗真菌活性を有している<sup>1,2)</sup>。一方, VRCZには主な副作用として肝機能障害があり, 国内第III相試験において肝・胆道系の副作用が36%で認められており, 欧米に比べ肝機能障害の発現頻度が高いことが知られている。この人種差の理由として, VRCZの代謝過程が影響していると考えられる。VRCZは主にCYP2C19によって代謝され<sup>2)</sup>, 投与量と血中濃度が非線形を示す<sup>3)</sup>。表1に示すように, CYP2C19は東洋人より欧米人で野生型 (EM) が多く, 変異型 (HEM, PM) が少ない<sup>4,5)</sup>。変異型を有している確率が高い日本人にVRCZを投与すると, VRCZの血中濃度が上昇し, 肝機能障害の発現リスクが上昇することが予想される。したがって, VRCZの有効血中濃度域を解明し, CYP2C19の遺伝子型に基づいた投与設計法を確立することができれば, 効果を担保しつつ, 副作用を回避でき, VRCZの適正使用に繋がると考えられる。

#### 有効血中濃度域の解明

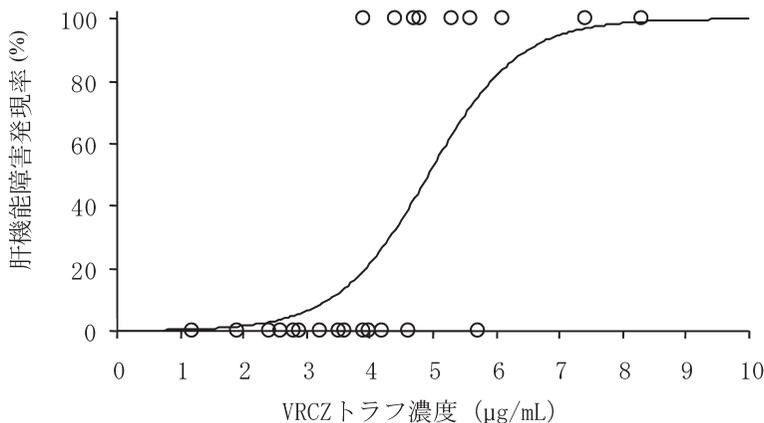
肝機能障害が発現するトラフ濃度域を明らかにするために, VRCZの血中濃度と肝機能障害の発現の有無について検討を行った<sup>6)</sup>。対象患者は男性18名, 女性11名, 平均年齢 $57.3 \pm 19.3$ 歳, 平均体重 $52.8 \pm 5.8$ kgであった。肝機能障害はcommon terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 3.0に基づき判定した。その結果, 肝機能障害は29例中10例 (34.5%) で認められ, 6例は減量し, 継続投与が行われたが, 残りの4例は使用中止になった。次に, 肝機能障害の有無に従いトラフ濃度を2群に分け, ロジスティック解析を行ったところ, トラフ濃度は肝機能障害発現の予測因子であることが示され (オッズ比=4.04,  $P < 0.01$ ), トラフ濃度が $2 \mu\text{g/mL}$ ,  $4 \mu\text{g/mL}$ のとき, 肝機能障害発現率はそれぞれ1.6%, 21.6%と計算された (図1)。トラフ濃度を $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ と $> 4 \mu\text{g/mL}$ に分け, 肝機能障害発現率を比較したところ, それぞれ5.9% (1例/17例), 75.0% (9例/12例) となり, トラフ濃度が $4 \mu\text{g/mL}$ より大きいと有意に ( $P < 0.01$ , フィッシャーの正確確率検定) 肝機能障害発現率が上昇することが分かっ

表1. 人種間におけるCYP2C19遺伝子変異の頻度

	日本人	中国人	欧州白人	米国白人	米国黒人
EM	0.339	0.395	0.729	0.738	0.651
HEM	0.486	0.467	0.249	0.243	0.312
PM	0.174	0.138	0.021	0.020	0.037

EM: extensive metabolizer, HEM: heterozygous extensive metabolizer, PM: poor metabolizer.  
SHIMIZU, J., *et al.*: Drug Metab. Pharmacokinet. 18: 48~70, 2003 より引用

図1. VRCZトラフ濃度と肝機能障害発現率



MATSUMOTO, K., *et al.*: Int. J. Antimicrob. Agents 34: 91~94, 2009 より引用

た。すなわち、肝機能障害を回避するためのトラフ濃度は4 $\mu$ g/mL以下であろうと考えられた。さらに、VRCZは29例中21例で有効であり、その21例のトラフ濃度は1.2 $\mu$ g/mL以上であった。GOODWIN, *et al.*はトラフ濃度として2 $\mu$ g/mL以上に維持することが、効果を発揮するために重要であると報告している<sup>7)</sup>。したがって、効果を発揮し、副作用を回避するための有効トラフ濃度域は2~4 $\mu$ g/mLであると推察された。

その後、本邦からだされたVRCZのtherapeutic drug monitoring (TDM) ガイドラインにおいて、「有効性の面から目標トラフ濃度を1~2 $\mu$ g/mL以上とする」、「安全性の面からトラフ濃度が4~5 $\mu$ g/mLを超える場合には肝障害に注意する」と記載され<sup>8)</sup>、私の結果と一致していた。

#### TDMの有用性

VRCZの有効血中濃度域が明らかになったので、TDMの有用性について検討を行った<sup>9)</sup>。対象患者は男性17名、女性12名、平均年齢58.6 $\pm$ 17.3歳、平均体重50.1 $\pm$ 11.5kgであった。肝機能障害はCTCAE version 4.0に基づき判定した。その結果、肝機能障害は29例中15例(51.7%)で発現し、4日以内に15例中4例(26.7%)、7日以内に15例中7例(46.7%)で認められた(図2)。肝機能障害の有無と投与量およびトラフ濃度を比較した結果、肝機能障害あり群の投与量は7.34 $\pm$ 2.28 mg/kg/dayであり、肝機能障害なし群の投与量5.57 $\pm$ 1.96 mg/kg/dayと比べ、有意に( $P < 0.05$ , マン・ホイットニーのU検定)多く(図3)、トラフ濃度も肝機能障害あり群で5.55 $\pm$ 2.73 $\mu$ g/mLであり、肝機能障害なし群の2.36 $\pm$ 1.67 $\mu$ g/mLと比べ、有

図2. VRCZによる肝機能障害発現日

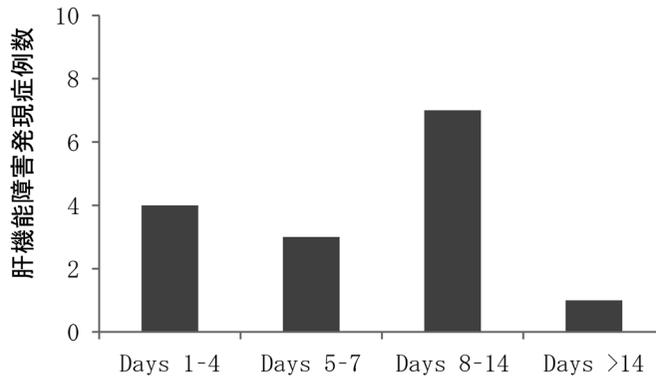
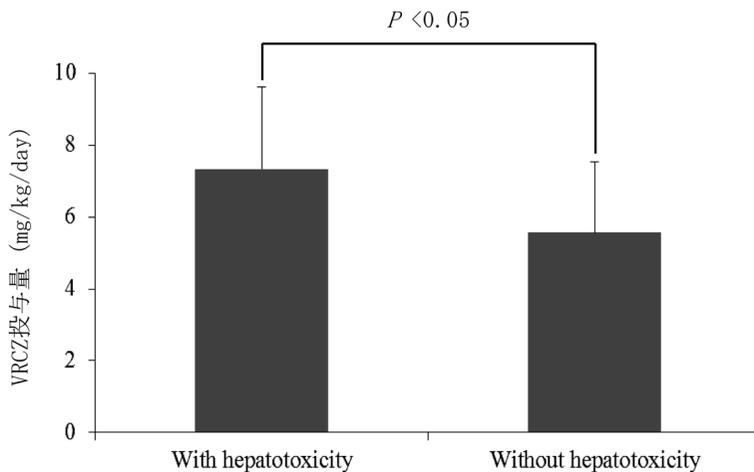
MATSUMOTO, K., *et al.*: J. Chemother. 27: 2015, in press.

図3. 肝機能障害の有無におけるVRCZの投与量比較

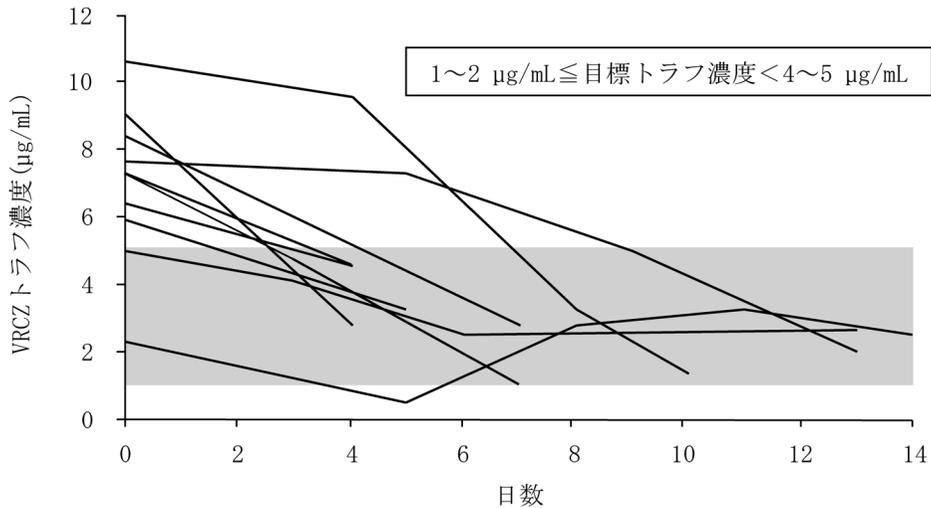
MATSUMOTO, K., *et al.*: J. Chemother. 27: 2015, in press.

意に ( $P < 0.01$ , スチューデントのt検定) 高値を示した。TDM後の投与設計については、トラフ濃度が  $1 \sim 2 \mu\text{g/mL}$  未満の場合、 $2 \text{ mg/kg/day}$  増量し、 $4 \sim 5 \mu\text{g/mL}$  より多い場合、半量に減量した。さらに、TDMを継続することで、有効トラフ濃度域に入っていなかった症例すべて目標トラフ濃度域内に入り、肝機能障害は改善し、肝機能障害を理由に投与中止になった症例はなかった (図4)。したがって、VRCZのTDMは肝機能障害を回避し、投与継続に有用であることが示唆された。

### CYP2C19 遺伝子変異患者の血中濃度

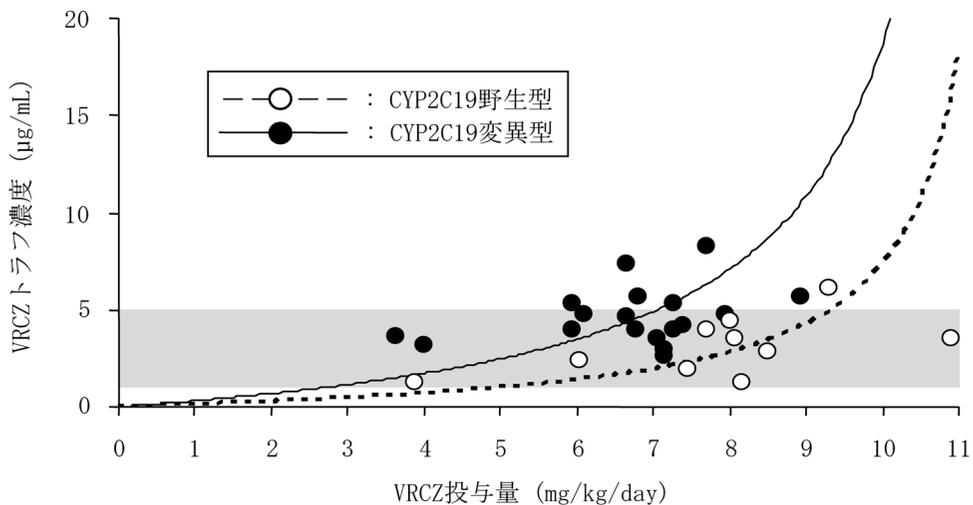
TDMを行うことにより投与継続は可能となったが、肝機能障害の発現率を減らすことはできず、4日までに26.7%、7日までに46.7%の患者で肝機能障害が発現した (図2)。つまり、肝機能障害を減らすためには初期投与設計が重要である。そこで、VRCZの1日投与量、血中トラフ濃度、CYP2C19遺伝子多型解析結果を用いて、非線形薬物動態モデルであるミカエリス・メンテン式に基づき母集団薬物動態解析を行い、CYP2C19遺伝子変異に基づいた投与量に対するトラフ濃度を

図4. TDMに基づいたVRCZトラフ濃度



MATSUMOTO, K., *et al.*: J. Chemother. 27: 2015, in press.

図5. CYP2C19遺伝子変異に基づいたVRCZ投与量に対するトラフ濃度



MATSUMOTO, K., *et al.*: Int. J. Antimicrob. Agents 34: 91~94, 2009より引用

検討した<sup>6)</sup>。図5に示すように、CYP2C19の変異型は野生型に比べ、投与量が同じでも血中濃度が高くなることが示された。添付文書の用量は6~8mg/kg/dayであり、日本人に多く存在する変異型の患者には高用量の設定になっていることが分かる。したがって、VRCZによる肝機能障害を回避するためには、CYP2C19遺伝子型に基づいた投与設計が必要と考えられる。

#### CYP2C19遺伝子多型解析に基づいた投与設計

VRCZはCYP2C19によりN-オキシド体(VNO)に代謝される。今後、VRCZのCYP2C19遺伝子多型解析に基づく至適投与量設計法を確立することを目的として、VRCZおよびその代謝物であるN-オキシド体の血中濃度測定、さらに、患者個々のCYP2C19遺伝子多型解析を行い、CYP2C19のEM、HEM、PMに基づいた母集団の薬物動態速度

論的パラメータを算出し、初期投与量設計のためのノモグラムを作成しようと考えている。さらに、血中濃度測定後、得られた血中濃度を入力することで、今後の投与計画が立てられるベジアン推定法を組込んだ解析ソフトも作成する。

CYP2C19遺伝子多型に基づいたVRCZの初期投与設計、ならびに血中濃度測定後、有効血中濃度域に入るような投与設計が可能になれば、VRCZの効果を最大限発揮し、副作用を回避でき、VRCZのさらなる適正使用に貢献できると考えられる。

## 謝辞

2014年度の日本感染症医薬品協会奨励賞受賞にあたり、これまでご指導いただきました慶應義塾大学薬学部実務薬学講座の木津純子教授、鹿児島大学医学部・歯学部附属病院薬剤部の山田勝士名誉教授、武田泰生教授、広島大学薬学部臨床薬物治療学研究室の森川則文教授、猪川和朗准教授、本賞の選考委員の先生方に心より感謝申し上げます。

## 文献

- 1) DENNING, D. W.; P. RIBAUD, N. MILPIED, *et al.*: Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin. Infect. Dis.* 34: 563~571, 2002
- 2) JOHNSON, L. B. & C. A. KAUFFMAN: Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin. Infect. Dis.* 36: 630~637, 2003
- 3) 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
- 4) KIMURA, M.; I. IEIRI, K. MAMIYA, *et al.*: Genetic polymorphism of cytochrome P450s, CYP2C19, and CYP2C9 in a Japanese population. *Ther. Drug Monit.* 20: 243~247, 1998
- 5) SHIMIZU, J.; 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 Metab. Pharmacokinet.* 18: 48~70, 2003
- 6) MATSUMOTO, K.; K. IKAWA, K. ABEMATSU, *et al.*: Correlation between voriconazole trough plasma concentration and hepatotoxicity in patients with different CYP2C19 genotypes. *Int. J. Antimicrob. Agents* 34: 91~94, 2009
- 7) GOODWIN, M. L. & R. H. DREW: Antifungal serum concentration monitoring: an update. *J. Antimicrob. Chemother.* 61: 17~25, 2008
- 8) 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
- 9) MATSUMOTO, K.; K. ABEMATSU, A. SHIGEMI, *et al.*: Therapeutic drug monitoring of voriconazole in Japanese patients: analysis based on clinical practice data. *J. Chemother.*: 27, 2005, in press.