

| | |
|------------------|--|
| Title | 小児におけるボリコナゾールのPK/PDに基づいた至適投与方法の構築 |
| Sub Title | Development of an optimal dosing regimen for voriconazole based on PK/PD in children |
| Author | 横山, 雄太(Yokoyama, Yūta) |
| Publisher | 福澤基金運営委員会 |
| Publication year | 2021 |
| Jtitle | 福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2020.) |
| JaLC DOI | |
| Abstract | |

| | | | | | | | |
|-------|----|-------|--------|---------------|-----|-----|----|
| 研究代表者 | 所属 | 薬学部 | 職名 | 助教 | 補助額 | 500 | 千円 |
| | 氏名 | 横山 雄太 | 氏名（英語） | Yuta Yokoyama | | | |

研究課題（日本語）

小児におけるボリコナゾールのPK/PDに基づいた至適投与方法の構築

研究課題（英訳）

Development of an optimal dosing regimen for voriconazole based on PK/PD in children

研究組織

| 氏名 Name | 所属・学科・職名 Affiliation, department, and position |
|----------------------|--|
| 横山雄太 (Yuta Yokoyama) | 医療薬学部門 |

1. 研究成果実績の概要

ボリコナゾール(VRCZ)は血中濃度モニタリング対象の抗真菌薬であり、CYP2C19により主要代謝物であるNオキシド体(VNO)へと代謝される。日本人小児において代謝能を評価し、治療濃度域を維持するための投与量の検討は行われていない。そこで本研究では治療濃度域(1-4 μg/mL)におけるVRCZの代謝能と投与量の検討を行った。

2017年3月～2021年3月の間に国立成育医療研究センターでVRCZを投与された小児患者のカルテ情報を収集し、HPLCを用いてVRCZおよびVNOの血中濃度を同時測定した。本研究は国立成育医療研究センター及び慶應義塾大学薬学部の研究倫理委員会(承認番号:2137, 90625-1)の承認を得ている。

対象患者は0-4歳の10症例、VRCZトラフ濃度(148ポイント)は静注投与では0.2-3.7 μg/mL、経口投与(ドライシロップ)では0.1-6.0 μg/mLであった。VRCZ血中濃度とVRCZ/VNO比は有意な正の相関を示した($r=0.805$ 、 $p<0.001$)。また、治療濃度域における経口投与量は、添付文書に記載の小児の維持投与量(9 mg/kg/回)を基準とし、通常投与量(9 mg/kg/回未満)群では5.7-8.1 mg/kg/回、高投与量(9 mg/kg/回以上)群では10.6-14.4 mg/kg/回であった。VRCZ/VNO比は高投与量群では0.19-0.48であり、通常投与量群の0.62-1.74と比較して有意に低かった($p=0.005$)。高投与量群では代謝能が高く、VRCZの代謝能が投与量に影響を与えたと考えられた。

小児においてVRCZの代謝能が高い場合には維持投与量より多くの投与量が必要であることが明らかとなった。また、治療濃度域における代謝能評価によりVRCZ投与量が推測できる可能性が示唆された。

2. 研究成果実績の概要（英訳）

Voriconazole (VRCZ), an antifungal drug, is a blood concentration monitoring target drug that is metabolized to the N-oxide form (VNO), its major metabolite, by CYP2C19. The metabolic capacity of pediatric patients in Japan for VRCZ has not yet been evaluated and the dosage needed to maintain the therapeutic concentration range remains unclear. Therefore, we herein investigated the metabolic capacity and dosage of VRCZ in the therapeutic concentration range (1-4 μg/mL).

Between March 2017 and March 2021, information was collected from the medical records of pediatric patients who received VRCZ at the National Center for Child Health and Development, and blood concentrations of VRCZ and VNO were simultaneously measured using HPLC. The present study was approved by the Research Ethics Committees of the National Center for Child Health and Development and the Keio University Faculty of Pharmacy (approval numbers: 2137 and 90625-1).

Ten patients aged 0-4 years were included in the present study, and VRCZ trough concentrations (148 points) were 0.2-3.7 μg/mL for intravenous administration and 0.1-6.0 μg/mL for oral administration (dry syrup). A positive correlation was observed between the VRCZ blood concentration and VRCZ/VNO ratio ($r=0.805$, $p<0.001$). The oral dose in the therapeutic concentration range was 5.7-8.1 mg/kg/dose in the normal dose group (<9 mg/kg/dose) and 10.6-14.4 mg/kg/dose in the high dose group (≥ 9 mg/kg/dose) based on the maintenance dose (9 mg/kg/dose) for pediatric patients described on the package insert. The VRCZ/VNO ratio was 0.19-0.48 in the high dose group, which was significantly lower than that in the normal dose group (0.62-1.74) ($p=0.005$). The metabolic capacity for VRCZ was higher in the high dose group, which is considered to have affected the dosage.

In children with a high metabolic capacity for VRCZ, a higher dose than the maintenance dose was required. The VRCZ dosage may be estimated by assessing metabolic capacity in the therapeutic concentration range.

3. 本研究課題に関する発表

| 発表者氏名 (著者・講演者) | 発表課題名 (著書名・演題) | 発表学術誌名 (著書発行所・講演学会) | 学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月) |
|-------------------|------------------------------|------------------------|--------------------------|
| 横山雄太、齊藤順平、中村智徳。 | 小児におけるボリコナゾールの薬物動態に及ぼす炎症の影響。 | 第68回日本化学療法学会総会 | 2020年9月 |