

## 小児と成人におけるボリコナゾールの血中濃度解析の比較

伊藤さつき<sup>1</sup>, 石崎純子<sup>\*2</sup>, 小柴美紀恵<sup>1</sup>, 五十嵐康郎<sup>2</sup>, 長田直人<sup>1</sup>,  
菅 幸生<sup>2</sup>, 西村良成<sup>3</sup>, 前馬秀明<sup>3</sup>, 小泉晶一<sup>3</sup>, 中尾眞二<sup>4</sup>,  
横川弘一<sup>1</sup>, 崔 吉道<sup>1</sup>, 宮本謙一<sup>1</sup>  
金沢大学附属病院薬剤部<sup>1</sup>,  
金沢大学医薬保健研究域薬学系臨床薬物情報学<sup>2</sup>,  
金沢大学小児科<sup>3</sup>, 金沢大学細胞移植学<sup>4</sup>

### Comparison of Relationship between Dosage and Serum Concentration of Voriconazole in Adult and Pediatric Patients

Satsuki Ito<sup>1</sup>, Junko Ishizaki<sup>\*2</sup>, Mikie Koshiba<sup>1</sup>, Yasuro Igarashi<sup>2</sup>, Naoto Nagata<sup>1</sup>,  
Yukio Suga<sup>2</sup>, Ryosei Nishimura<sup>3</sup>, Hideaki Maeba<sup>3</sup>, Syoichi Koizumi<sup>3</sup>,  
Shinji Nakao<sup>4</sup>, Koichi Yokogawa<sup>1</sup>, Yoshimichi Sai<sup>1</sup> and Ken-ichi Miyamoto<sup>1</sup>  
*Department of Hospital Pharmacy, Kanazawa University School of Medicine<sup>1</sup>,  
Department of Clinical Drug Informatics, Faculty of Pharmacy, Institute of Medical,  
Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University<sup>2</sup>,  
Department of Pediatrics, Kanazawa University School of Medicine<sup>3</sup>,  
Department of Cellular Transplantation Biology, Kanazawa University School of Medicine<sup>4</sup>*

{ Received June 8, 2009  
Accepted January 15, 2010 }

The purpose of this study was to investigate whether the trough plasma concentration of voriconazole (VRCZ) in the steady-state ( $C_{min}$ ) influences efficacy and safety in adult and pediatric patients.

Treatment was successful in 75% of pediatric patients and 56% of adult patients, and there was no association between  $C_{min}$  and efficacy. However, liver dysfunction occurred more frequently in the case that  $C_{min}$  was over 4 $\mu$ g/mL in both adult and pediatric patients. Also, pediatric patients, especially those younger than 2 years, required a higher dose of VRCZ than adults to achieve a similar  $C_{min}$ .

We concluded that the use of VRCZ at a constant dose over a long period may lead to an increase in  $C_{min}$ . Therefore, careful, continuous monitoring of the  $C_{min}$  of VRCZ is necessary for pediatric patients, particularly recipients of hematopoietic stem cell transplantation.

**Key words** voriconazole, pediatric patients, liver dysfunction, TDM, individual variation

## 緒 言

近年、造血幹細胞移植の普及や新規抗がん剤の開発などの医療の進歩により、小児科領域においても移植や抗がん剤による化学療法など積極的治療が行われるようになった。しかし、これらの治療により、患者は易感染状態になるため、小児科領域でも抗真菌剤の投与患者が増加している。

小児に保険適応を有する深在性真菌症治療薬は、2009年1月現在では、ミカファンギンとアムホテリシンBリポソーム製剤のみであるが、これらの薬剤で治療効果

が得られない、あるいは副作用により使用が難しい症例も多い。ボリコナゾール(以下、VRCZと略す)はカンジダ、アスペルギルス、クリプトコッカス属をはじめとする真菌に広いスペクトルを有する深在性真菌症治療薬であり、成人の侵襲性アスペルギルス症に対する第一選択薬として推奨されている<sup>1)</sup>。このため、VRCZは成人だけではなく小児に対しても必要に応じて投与されるが、添付文書には小児薬用量に関する記載はなく、成人用量を参考に使用しているのが現状である。VRCZは一般に認容性の高い薬剤とされているが、重篤な肝障害や、羞明、霧視、視覚障害等に関する注意喚起が添付文書の警告欄に記載されている。VRCZの血漿中濃度モニタリン

\* 石川県金沢市角間町; Kakuma-machi, Kanazawa-shi, Ishikawa 920 1192 Japan

グ(TDM)については、トラフ血漿中濃度( $C_{min}$ )と有効性との間には、今のところ一定のコンセンサスは得られていないが、 $C_{min}$ の上昇と肝機能障害の発現との関連性が指摘されており、添付文書には「投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい」との記載がある。

一方、小児ではVRCZの有効性、安全性、体内動態などが成人と異なる可能性も指摘されており<sup>2)</sup>、成人のデータをそのまま当てはめられないことも多く、臨床症例のTDM結果を収集し、分析、評価することは重要である。

そこでわれわれは、金沢大学附属病院の小児科病棟および血液内科病棟においてVRCZが投与された患者の $C_{min}$ を測定し、有効性・安全性との関連、用量調節について、小児と成人で比較検討した。

## 方 法

### 1. 対象患者

2006年3月から2007年12月までに金沢大学附属病院の小児科および血液内科に入院した血液疾患を有し、かつ深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007<sup>1)</sup>に基づいて、確定診断、臨床診断、真菌症疑い、または、深在性真菌症が疑われる発熱性好中球減少症と診断され、VRCZを投与された全患者を対象とした(15名(小児6名、成人9名))。小児患者の年齢区分はICH(E11)における「小児集団における医薬品の臨床研究に関するガイドライン」<sup>3)</sup>および一般的な目安(小児；15歳未満、幼児；7歳未満、乳児；1歳未満)を参考にした。同一患者であってもVRCZが奏効し投与中止となった後、再発により再投与された場合は別症例とした(15名、18症例(小児8症例、成人10症例))。なお、本研究は金沢大学附属病院臨床研究審査委員会の承認を得て実施した。

### 2. VRCZの用法・用量

成人・小児ともに原則として注射剤の添付文書の成人に対する用法・用量の記載に従い、初日は1回6 mg/kgを1日2回、2日目以降は1回3~4 mg/kgを1日2回点滴静注した。内服の場合も注射剤の投与量に準じて投与した。その後 $C_{min}$ あるいは副作用モニタリングにより必要に応じて速やかに投与量の調節を行った。

### 3. 採血とVRCZの血漿中濃度の定量

定常状態到達を考慮し、投与開始後あるいは投与量変更後2~5日以降の投与直前の採血を依頼した。

VRCZの血漿中濃度は、血漿100  $\mu$ LよりChunらの方法<sup>4)</sup>に準じて抽出し、HPLC(LC-10A, Shimadzu社)を用いて測定した。カラムはSim-pack CLC-ODS(M)(4.6 mm  $\times$  150 mm, Shimadzu社)、移動相としてリン酸緩衝液(0.04 M, pH 6.0)：アセトニトリル(47.5 : 52.5, v/v)、カラム温度25  $^{\circ}$ C、測定波長255 nmとして測定した。

血漿100  $\mu$ L、内部標準(1  $\mu$ g/mL ジアゼパム溶液)100  $\mu$ L、蒸留水100  $\mu$ Lにヘキサン：ジクロロメタン(7 : 3, v/v)を3 mL加え、10分間振とう後、1200  $\times$  g、5分間遠心した。有機層を窒素乾固後、移動相に溶解しHPLCに注入した。この条件での定量限界濃度は0.09  $\mu$ g/mLであった。

### 4. 有効性の評価

有効性の評価は医師が行った。判定基準は、国内第相試験<sup>5)</sup>およびWalshらの報告<sup>6)</sup>に準じ、VRCZ投与によって臨床症状および画像所見が改善あるいは概ね改善し、真菌学的検査所見、血清学的検査所見が得られた場合にはそれらが改善した症例を有効とした。

### 5. 安全性の評価

安全性の評価は原則として医師が行った。臨床検査値の変動については、有害事象共通用語規程v 3.0に従い、VRCZ投与開始時より重症度スケール(Grade)が1以上上昇した項目を有害事象とし、このうち因果関係が否定できないと医師が評価した事象を副作用とした。なお、小児の正常値は日本人小児の臨床検査基準値<sup>7)</sup>に従った。また、聞き取り可能な症例では薬剤師が視覚異常の有無を調査した。

### 6. 統計学的処理

統計学的処理は市販解析ソフト(PASW Statistics 18)を用いて、2標本のt検定により行った。有意水準は $p < 0.05$ とした。

## 結 果

### 1. 患者背景

対象患者15名の年齢、性別、原疾患、VRCZ使用目的を表1に示した。最終的に確定診断された患者は15名中1名(患者番号15)であった。なお、患者番号13のみが、VRCZ投与開始前に抗真菌剤が未投与の一次治療の患者であり、他はすべて、他の抗真菌剤が無効あるいは副作用等により投与継続が困難な二次治療の患者であった。

### 2. 有効性の評価

表2、3に小児および成人での有効性の評価結果と、評価時に最も近い時点でのVRCZの $C_{min}$ をそれぞれ示した。なお、無効例には基礎疾患の増悪や医原性の免疫抑制による死亡、真菌感染症以外の原因による感染症の増悪が含まれている。症例10はVRCZ投与開始後、カリニ肺炎と診断され投与中止となったため、有効性評価に関する解析からは除外した。

有効例は小児で8例中6例、成人は9例中5例であり、有効率はそれぞれ、75%、56%であった。有効例

表 1 . 患者背景

患者番号	年齢(歳)	性別	原疾患	ポリコナゾール(VRCZ)の使用目的
1	0.6	女	AML	カンジダ化膿性股関節炎疑い
2	1	男	ALL	カンジダ血症疑い
3	2	女	ALL	侵襲性肺アスペルギルス症疑い
4	2	男	WAS	侵襲性肺アスペルギルス症疑い
5	11	男	NHL	深在性真菌症が疑われる発熱性好中球減少症
6	13	女	AML	多発性肝膿瘍疑い
7	17	女	MDS	侵襲性肺アスペルギルス症疑い
8	22	男	AML	腰椎周囲軟部組織のアスペルギルス感染症疑い
9	57	男	AML	深在性真菌症が疑われる発熱性好中球減少症
10	58	男	NHL	深在性真菌症が疑われる発熱性好中球減少症
11	62	男	MDS	深在性真菌症が疑われる発熱性好中球減少症
12	63	男	AML	深在性真菌症が疑われる発熱性好中球減少症
13	63	男	AML	深在性真菌症が疑われる発熱性好中球減少症
14	64	女	AML	侵襲性肺アスペルギルス症疑い
15	68	女	AML	侵襲性肺アスペルギルス症

AML:急性骨髄性白血病(acute myelocytic leukemia)

ALL:急性リンパ性白血病(acute lymphocytic leukemia)

MDS:骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome)

NHL:非ホジキンリンパ腫(non-Hodgkin lymphoma)

WAS:Wiskott-Aldrich症候群(Wiskott-Aldrich syndrome)

表 2 . 小児における VRCZ のトラフ血漿中濃度(C<sub>min</sub>)と臨床評価

症例番号 <sup>1)</sup>	有効性		副作用		治療期間でのC <sub>min</sub> の最高値
	評価	C <sub>min</sub> <sup>2)</sup>	評価	C <sub>min</sub> <sup>3)</sup>	
1-1	有効	1.39	なし		1.39
1-2	無効	1.78	なし		1.78
2-1	有効	3.18	γ-GTP・AST・ALT上昇	4.05	4.05
2-2	有効	3.26	γ-GTP・AST・ALT上昇	5.16	5.16
3	無効	1.30	なし		1.30
4	有効	0.16	なし		0.16
5	有効	1.31	なし		1.63
6	有効	2.16	羞明	2.68	2.68

1) 症例番号は患者番号と同じとし, 再発投与例の場合は患者番号に枝番号を付記した.

2) 有効性評価時のC<sub>min</sub>(μg/mL)

3) 副作用発現時のC<sub>min</sub>(μg/mL)

のC<sub>min</sub>の範囲は小児で0.16~3.26 μg/mL, 成人で0.50~5.28 μg/mLであった. 表4には有効例と無効例の有効性評価時のC<sub>min</sub>の平均値を全症例および小児, 成人で

示した. いずれの場合も有効例でC<sub>min</sub>が高い傾向が認められたが, 有意差は認められなかった. 一方, 有効性評価時の投与量は, 成人に比べ小児で有意に高かった.

表3. 成人における VRCZ の  $C_{min}$  と臨床評価

症例番号 <sup>1)</sup>	有効性		副作用		治療期間での $C_{min}$ の最高値
	評価	$C_{min}$ <sup>2)</sup>	評価	$C_{min}$ <sup>3)</sup>	
7	有効	2.76	なし		7.30
8-1	有効	0.50	羞明	4.01	4.01
8-2	有効	1.20	なし		3.14
9	有効	2.74	なし		2.74
10	対象外	3.80	なし		3.80
11	無効	1.48	なし		2.44
12	無効	0.33	羞明	0.33	0.33
13	無効	4.38	T-Bil・ $\gamma$ -GTP・AST・ALT・Cr上昇	4.38	4.38
14	無効	1.25	なし		1.25
15	有効	5.28	羞明, $\gamma$ -GTP・AST・ALT上昇	< 0.09	5.28

1) 症例番号は患者番号と同じとし, 再発投与例の場合は患者番号に枝番号を付記した.

2) 有効性評価時の  $C_{min}$  ( $\mu\text{g/mL}$ )

3) 副作用発現時の  $C_{min}$  ( $\mu\text{g/mL}$ )

表4. 有効性評価時における  $C_{min}$  と投与量の比較

	$C_{min}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )		投与量 (mg/kg)
	有効例	無効例	
小児 (n = 8)	1.91 $\pm$ 1.20	1.78, 1.30 <sup>1)</sup>	6.95 $\pm$ 4.44
成人 (n = 9)	2.33 $\pm$ 1.70	1.86 $\pm$ 1.75	2.54 $\pm$ 1.43
全症例 (n = 17)	2.12 $\pm$ 1.42	1.75 $\pm$ 1.38	4.44 $\pm$ 4.01

(平均値  $\pm$  標準偏差)

<sup>1)</sup>: 症例数が少ないため, それぞれの値を示す.

\*:  $p < 0.05$

### 3. 安全性の評価

表2, 3に小児および成人での安全性の評価結果と副作用発現時の VRCZ の  $C_{min}$  および治療期間中の  $C_{min}$  の最高値を示す. 肝機能検査値異常は小児で8例中2例, 成人で10例中2例の計4例で認められ, 1例(症例15)を除いていずれの症例も  $C_{min}$  は  $4 \mu\text{g/mL}$  を超えていた. 症例21でGrade4の  $\gamma$ -GTP上昇, 症例22でGrade3の  $\gamma$ -GTP上昇が認められたが, その他の変動はGrade2以下であった. 症例15の肝機能検査値異常は肝臓の慢性移植片対宿主病(GVHD)による可能性も示唆された. 症例7, 15の治療期間中での  $C_{min}$  の最高値はそれぞれ7.30,  $5.28 \mu\text{g/mL}$  と高値を示したが,  $C_{min}$  の上昇に伴う副作用は認められなかった.

羞明は小児では1例(症例6), 成人では3例(症例8, 12, 15)で認められ, いずれも投与開始後1週間以内に一過性に出現した. 羞明出現時の  $C_{min}$  の範囲は定量限界未満~ $4.01 \mu\text{g/mL}$  であった.

肝機能検査値異常と羞明, Crの上昇以外の副作用はいずれの症例にも出現しなかった.

### 4. VRCZ の初期投与量と有効性評価時の投与量の比較

VRCZ の TDM を初期投与時から実施した症例について, 小児および成人の VRCZ の初期投与量と有効性評価時の投与量を有効例, 無効例で区別して示した(図1). なお, 初期投与量は初日のローディングドーズではなく, 2日目の用量を示した. 小児群では1例(症例22)を除き, いずれの症例も有効性評価時までに増量されていた. 減量された症例22は初期用量  $13.3 \text{ mg/kg}$  であるが, これは評価時用量が  $16.7 \text{ mg/kg}$ (症例21)と同一患者である. 一方, 成人群では1例(症例15)を除き, いずれの症例も有効性評価時までに減量されていた.

### 5. 小児と成人での C/D 比の比較

有効性評価時での  $C_{min}$  を体重当たりの投与量で割った値(C/D比)を小児と成人で比較した(図2). 小児は, 1

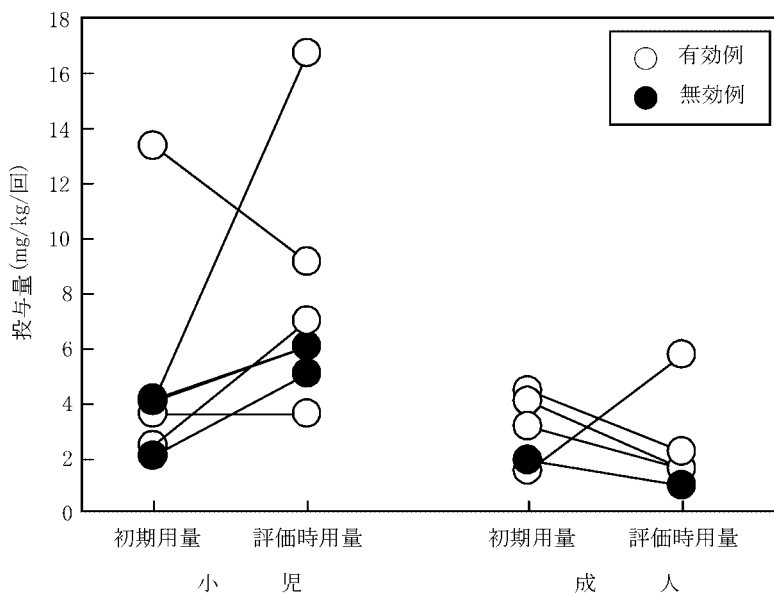


図1. VRCZの初期投与量と有効性評価時の投与量の比較

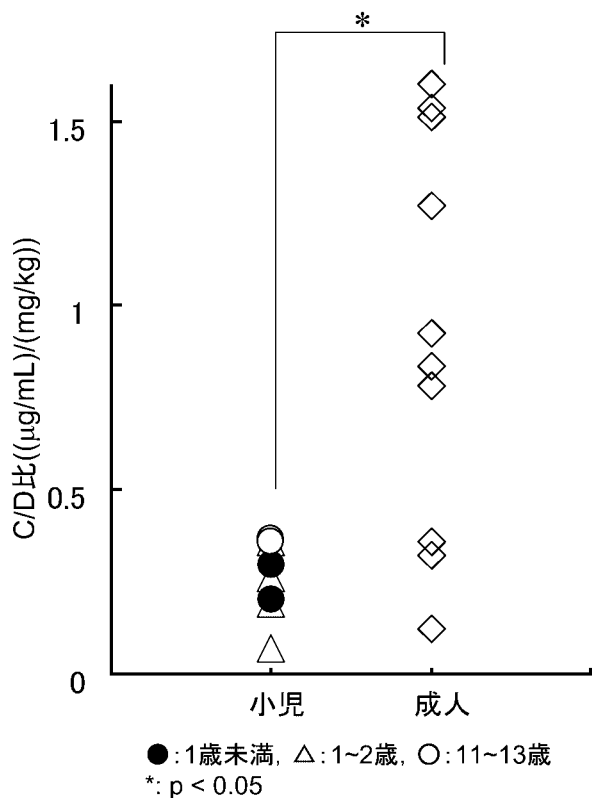


図2. 小児と成人でのトラフ血漿中濃度 - 用量比の比較

歳未満, 1~2歳, 11~13歳で区別して示した。小児群のC/D比は成人群より有意に低かった(p<0.05)。また, 小児群では, 2歳以下の群で11~13歳の群よりもC/D比が低い傾向がみられた。

### 考 察

易感染患者の深在性真菌症は致死的であるため, 抗真菌剤による適切かつ早急な治療が求められる。Walshらの検討では, 小児58例の深在性真菌症に対するVRCZの有効率は, アスペルギルス症では43%(18/42例), カンジダ症では25%(1/4例)であった<sup>6)</sup>。また, 成人患者におけるVRCZの国内第 相臨床試験の有効率は, 全体では76.9%(50/65例), 二次治療では61.3%(19/31例)であった<sup>5)</sup>。今回の検討での有効率は限られた症例数ではあるものの, 小児, 成人でそれぞれ75%, 56%(症例13を除きすべて二次治療)であり過去の報告と同程度の結果であった(表2, 3)。

VRCZのC<sub>min</sub>と有効性との関係についてはいくつかの報告がある。Smithらは2.05 μg/mL以上で有効<sup>9)</sup>, Pascualらは1 μg/mL以下では無効<sup>9)</sup>, Denningらは0.25 μg/mL未満で無効<sup>10)</sup>と報告しており, 今のところ一定した見解は得られていない。今回の検討では, 有効例は無効例と比較してVRCZのC<sub>min</sub>が高い傾向が認められたが, 有意差は認められなかった(表4)。

副作用として, -GTP, AST, ALTの上昇を小児で2症例, 成人では -GTP, AST, ALTの上昇を2症例, T-Bil, Crの上昇を1症例に認めた(表2, 3)。添付文書には, VRCZのC<sub>min</sub>が4.5 μg/mLを超えると肝機能障害が出現しやすいと記載されている。本検討では, 症例15を除く3例でC<sub>min</sub>が4 μg/mLを超えていたことから, 4 μg/mLを目安として肝機能への注意が必要と考えられる。小児での症例21でGrade 4の急激な -GTP上昇が出現したものの, 定期的な検査値のチェックによる副作用の早期発見とTDMによるVRCZの速やかな減量により投与継続が可能であり, 臨床症状が改善, カン

ジダ抗原が陰性化した。羞明は投与初期に4例で出現したものの、1週間以内に改善し、全例で投与継続可能であった。今回の検討では羞明とVRCZの $C_{min}$ との関連は認められなかったが、視覚障害と $C_{min}$ に正の相関があるとする報告もあり<sup>11)</sup>、今後、症例を集積する必要がある。Walshらは、小児58例においてVRCZにより高頻度で出現する副作用として、トランスアミナーゼあるいはT-Bilの上昇(13.8%)、皮疹(13.8%)、視覚障害(5.2%)、光線過敏症(5.2%)を挙げている<sup>6)</sup>。本検討では、肝機能検査値異常と視覚障害は小児症例でそれぞれ25%(2/8例)、12.5%(1/8例)出現したが、その他の副作用はみられず、いずれも減量あるいは投与中止により速やかに改善している。したがって、小児においてもVRCZは $C_{min}$ および副作用の慎重なモニタリングにより安全に使用できると考えられる。

年齢によるVRCZの体内動態については、65歳以上ではVRCZのAUCは上昇するものの投与量の調節は不要であるが、12歳未満では増量が必要とされている<sup>12)</sup>。小児用量について、Walshらは、成人と同等のAUC、 $C_{min}$ を得るためには、より高い投与量が必要であると<sup>13)</sup>、欧州医薬品庁は、成人と同等の血漿中濃度を得るために7mg/kg/回の投与を推奨している<sup>14)</sup>。本研究では、65歳以上の症例は症例15のみであり、有効性評価時の $C_{min}$ は5.28  $\mu\text{g/mL}$ と高値であったものの副作用は、 $C_{min}$ が定量限界未満の時点での一過性の肝機能検査値異常と羞明であり、投与量の調節は不要であった。一方、小児の有効性評価時の用量は、1例を除き添付文書の成人用量(1回3~4mg/kg)を上回っており、ほとんどの症例で小児では増量、成人では逆に減量しており、成人に比べ小児で有意に高かった(図1、表4)。また、有効性評価時の $C_{min}$ は、個人差はあるものの小児・成人間で同程度であり、C/D比は成人に比べ小児で有意に低かった(表4、図2)。以上のことから、VRCZの投与にあたっては日本人小児でも成人を上回る用量が必要なが強く示唆された。

これらのことからVRCZの小児薬用量をあらかじめ高く定めた方がよいとも考えられる。しかし、VRCZの主要な代謝酵素の一つであるCYP2C19には遺伝子多型が報告されており、poor metabolizerの発現頻度は、欧米人、アジア人でそれぞれ2.2%、15.8%と、アジア人で発現頻度が高い<sup>15)</sup>。したがって、現時点では、日本人小児に安全かつ効果的にVRCZを使用するには、成人に準じた投与量で投与を開始し、TDMを実施しながら用量調節することが必要と考えられる。

小児に比較して成人のC/D比のバラつきが大きかった。この要因として、今回の無効例には基礎疾患の増悪等による死亡や真菌以外の感染症の増悪も含まれており、このような症例ではVRCZのTDM結果を評価して

投与量の調節を行う前に患者は死に至ることもある。今回の症例のうち、成人では無効例のすべてが死亡例に該当したが、小児ではこのようなケースはなかった。VRCZは体内動態の個体間変動も大きいことが報告されているが<sup>8-10)</sup>、患者の状態も体内動態変動要因、すなわち、バラツきの要因であると考えられる。

11~13歳の群と比較して、2歳以下の群でのC/D比は低い傾向が認められた(図2)。今回の検討では、小児は2歳以下で4名(6症例)、11~13歳で2名(2症例)と限られており、個体差の可能性は否定できない。小児の年齢群間でのVRCZの血漿中濃度を比較した報告は少なく、Walshらは小児の2~5歳群と6~11歳群でVRCZの体内動態に有意な差はないとしている<sup>13)</sup>。しかし、彼らの報告には、2歳未満の群は含まれておらず、また、同一投与量では2~5歳群に比べ6~11歳群で $C_{max}$ 、 $C_{min}$ ともに高い傾向が認められている<sup>13)</sup>。また、日本人小児4例(1歳、4歳、6歳、13歳)にVRCZを投与した報告でも、同程度の $C_{min}$ を得るには、低年齢の小児ほど、より高い投与量が必要であることが示されている<sup>16)</sup>。さらに、われわれが行った予備的検討より、VRCZの体内動態がラット週齢間で異なり、成熟群に比べ幼若群で消失が早い結果を得ている。以上のことから、成長過程におけるVRCZの体内動態変動、すなわち、小児期に同用量のVRCZを継続して投与した場合、成長に伴って血漿中濃度が上昇する危険性が示唆された。移植後の易感染状態の患者ではVRCZを長期投与する機会が多く、特に小児移植患者の場合は継続してTDMを行う必要がある。

肝で代謝されるジアゼパム<sup>17)</sup>やフェニトイン<sup>18)</sup>の肝代謝クリアランスは成長に伴い低下する、すなわち低年齢群ほど肝代謝クリアランスが大きい。しかし、肝代謝を受ける薬剤すべてにあてはまるわけではなく、VRCZと同様に抗真菌剤で肝代謝を受けるイトラコナゾールやミカファンギンでは、成人と小児で体内動態に差はないとされている<sup>19)</sup>。以上のことから、肝代謝能の変動による成長過程での薬物動態の変動は、肝代謝を受ける薬剤ごとに異なり、当該薬剤の代謝に関わる代謝酵素の種類や成長に伴う発達、さらに、薬剤と酵素との相対的な関係(臨床使用濃度域とミカエリス定数( $K_m$ )、最大代謝活性( $V_{max}$ )など)が影響していると考えられるが、この点については今後の検討課題である。

本研究の結果より、VRCZの適正使用には慎重な副作用モニタリングと継続的なTDMの実施が必要であることが明らかになった。また、小児に長期間投与する場合、成長に伴って投与量の減量が必要ながあるので、安全に使用するためには、定期的なTDMが必要である。

謝辞 本研究の統計学的処理において御指導賜りました金沢大学医薬保健研究域薬学系国際保健薬学 准教授 赤沢学先生に謝意を表します。

本研究の一部は、日本学術振興会科学研究費補助金(基盤研究 C 21590154)からの助成によってなされた。

## 引用文献

- 1) “深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007”, 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編, 協和企画, 東京, 2007, pp.25, 24, 25, 62, 76, 109, 111.
- 2) W.J. Steinbach, T.J. Walsh, *Mycoses in pediatric patients*, *Infect. Dis. Clin. N. Am.*, **20**, 663-678 (2006).
- 3) European Medicines Agency, ICH Topic E11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population (2001).
- 4) S. Chhun, E. Rey, A. Tran, O. Lortholary, G. Pons, V. Julien, Simultaneous quantification of voriconazole and posaconazole in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultra-violet detection, *J. Chromatogr. B*, **852**, 223-228 (2007).
- 5) 二木芳人, 吉田稔, 島田馨, 河野茂, 正岡徹, 山口英世, 相川直樹, 森健, 安藤真弘, 中田紘一郎, 工藤宏一郎, 新井幸宏, 竹内仁, 溝口秀昭, 内田耕, 三嶋廣繁, 柳原克紀, 宮崎義継, 池松秀之, 松岡緑郎, 吉田耕一郎, 三輪哲義, 岡慎一, 谷脇雅史, 渡辺正人, 本島新司, 古西満, 岡本真一郎, 松田隆秀, 村上剛久, 中島豊, 堀田知光, 伊藤良和, 恵美宣彦, 武藤良知, 西村美樹, 木村一博, 水谷哲, 白杵憲祐, 高松泰, 門田淳一, 三浦修, 坂巻壽, 上昌広, 山田治, 和田秀穂, 薄井紀子, 永井雅巳, 竹末芳生, 田中稔, 木村文彦, 倉島篤行, 安倍正博, 猪狩英俊, 高橋隆幸, 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**, 32-50 (2005).
- 6) T.J. Walsh, I. Lutsar, T. Driscoll, B. Dupont, M. Roden, P. Ghahramani, M. Hodges, A.H. Groll, J.R. Perfect, Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **21**, 240-248 (2002).
- 7) “日本人小児の臨床検査基準値” 小児基準値研究班編, 日本公衆衛生協会出版, 東京, 1997, pp.33-36, 55-58, 63-70, 137-140.
- 8) J. Smith, N. Safdar, V. Knasinski, W. Simmons, S.M. Bhavnani, P.G. Ambrose, D. Andes, Voriconazole therapeutic drug monitoring, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **50**, 1570-1572 (2006).
- 9) A. Pascual, T. Calandra, S. Bolay, T. Buclin, J. Bille, O. Marchetti, Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes, *Clin. Infect. Dis.*, **46**, 201-211 (2008).
- 10) D.W. Denning, P. Ribaud, N. Milpied, D. Caillot, R. Herbrecht, E. Thiel, A. Haas, M. Ruhnke, H. Lode, Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis, *Clin. Infect. Dis.*, **34**, 563-571 (2002).
- 11) K. Tan, N. Brayshaw, K. Tomaszewski, P. Troke, N. Wood, Investigation of the potential relationships between plasma voriconazole concentrations and visual adverse events or liver function test abnormalities, *J. Clin. Pharmacol.*, **46**, 235-243 (2006).
- 12) R.J. Bruggemann, J.P. Donnelly, R.E. Aarnoutse, A. Warris, N.M. Blijlevens, J.W. Mouton, P.E. Verweij, D.M. Burger, Therapeutic drug monitoring of voriconazole, *Ther. Drug Monit.*, **30**, 403-411 (2008).
- 13) T.J. Walsh, M.O. Karlsson, T. Driscoll, A.G. Arguedas, P. Adamson, X. Saez-Llorens, A.J. Vora, A.C. Arrieta, J. Blumer, I. Lutsar, P. Milligan, N. Wood, Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **48**, 2166-2172 (2004).
- 14) T.J. Walsh, E.J. Anaissie, D.W. Denning, R. Herbrecht, D.P. Kontoyannis, K.A. Marr, V.A. Morrison, B.H. Segal, W.J. Steinbach, D.A. Stevens, J.A. van Burik, J.R. Wingard, T.F. Patterson, Treatment of Aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America, *Clin. Infect. Dis.*, **46**, 327-360 (2008).
- 15) T. Shimizu, H. Ochiai, F. Sell, H. Shimizu, R. Saitoh, Y. Hama, J. Katada, M. Hashimoto, H. Matsui, K. Taki, T. Kaminuma, M. Yamamoto, Y. Aida, A. Ohashi, N. Ozawa, 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. Pharmacokin.*, **18**, 48-70 (2003).
- 16) 福島啓太郎, 藤澤正英, 仲島大輔, 松永貴之, 荻澤進, 黒澤秀光, 杉田憲一, 有阪治, 小児白血病化学療法時の深在性真菌症に対する voriconazole による治療 - 投与量と血中濃度の検討, *臨床血液*, **48**, 402-406 (2007).
- 17) U. Klotz, G.R. Avant, A. Hoyumpa, S. Schenker, G.R. Wilkinson, The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man, *J. Clin. Invest.*, **55**, 347-359 (1975).
- 18) K. Chiba, T. Ishizaki, H. Miura, K. Minagawa, Michaelis-Menten pharmacokinetics of diphenylhydantoin and application in the pediatric age patient, *J. Pediatr.*, **96**, 479-484 (1980).
- 19) C.C. Blyth, P. Palasanthiran, T.A. O'Brien, Antifungal therapy in children with invasive fungal infections: a systematic review. *Pediatrics*, **119**, 772-784 (2007)