

## ○ブイフェンド錠 [内]・▼静注用 [注]

【重要度】【TDM】★ 【一般製剤名】ポリコナゾール (VRCZ) (U) Voriconazole 【分類】抗真菌剤 [アゾール系]

【単位】▼50mg・○200mg錠, ▼200mg/V

【常用量】■内服【体重40kg以上】初日1回300mgを1日2回[最大800mg/日], 2日目を降1回150mgまたは200mgを1日2回[最大600mg/日]

【体重40kg未満】初日1回150mgを1日2回, 2日目を降1回100mgを1日2回[最大300mg/日]

低Alb血症のある低体重例では経口剤でも注射剤の用量設定と同様に体格用量に補正した方が良いかも知れない (5)

■注射: 初日1回6mg/kgを1日2回, 2日目を降1回3mg/kgまたは1回4mg/kgを1日2回

肥満患者でも実測体重で計算し, 病的肥満の場合は補正体重を適用する (抗菌薬TDMガイドライン2022)

【コンセンサスレビュー】(Takesue Y, et al: Clin Ther 2022 PMID: 36424314)

有効性のためのトラフ 1.0 μg/mL以上 (アスペルギルスでは2.0 μg/mL以上)

安全性のためのトラフ 4.0 μg/mL未満

維持量は3mg/kgを1日2回で, 3日目 (PMでは5日目) のトラフを確認して調節

アジア人では初日負荷量1回6mg/kgを2回, 維持量1回3mg/kg 1日2回で, 非アジア人より維持量減量してTDM実施

【用法】■内服: 1日2回食間投与

■注射: 1日2回, 3mg/kg/hrを超えない速度で点滴静注 [注射用水19mLに溶解し適切な輸液に希釈して点滴投与, 通常生食でfinal 0.5~5mg/mLに希釈する]

粉砕・懸濁して経管投与可能 (Tanaka R, et al: Biol Pharm Bull 2021 PMID: 33952830)

【透析患者への投与方法】経口剤のみ使用可能で, 減量の必要なし (5,12) ただし, 低Alb血症のある低体重例では経口剤でも注射剤の用量設定と同様に体格用量に補正した方が良いかも知れない (5)

【その他の報告】常用量の注射剤が使用できるが, 意識レベル, 血行動態, 皮膚反応, 肝障害など全身状態を観察して慎重に投与 (抗菌薬TDMガイドライン2016) 200mgを1日2回経口 (17)

【PD】PD腹膜炎に2.5mg/kgを1日1回腹腔内投与もしくは200mgを12hr毎に経口投与 (Li PK, et al: Perit Dial Int 2022 PMID: 35264029 [ISPD 2022])

1日1回200mg (2.5mg/kg) をバッグ内投与した症例報告あり (Roberts DM, et al: Perit Dial Int 33: 92-3, 2013) 200mgを1日2回経口 (17)

クリプトコッカス腹膜炎に対して抜管後, TDMを実施して経口400~600mg/日で治療した症例 (Asano M, et al: Intern Med 54: 941-4, 2015)

SBECDの血中から腹膜透析液中への移行はするが, 移行率は高くないと思われ, 添加物の蓄積に注意 (5)

【CRRT】400mgを12hr毎に2回, 以後200mgを1日2回経口 (17) 4mg/kgを12hr毎に経口投与 (サンフォード感染症治療ガイド)

CRRT実施時のSBECDのCLはQFに依存し, 実施時の全身CLへの寿命率86% (Kiser TH, et al: Crit Care 2015 PMID: 25645660)

【保存期 CKD患者への投与方法】注射剤: Ccr<30mL/min: 注射剤は原則禁忌, 腎排泄である注射剤の添加物蓄積により腎機能障害が悪化するおそれがあるため, 経口剤の投与を考慮 (1) 低Alb血症のある低体重例では経口剤でも注射剤の用量設定と同様に体格用量に補正した方が良いかも知れない (5)

【その他の報告】GFR 50mL/min未満: 減量の必要はないが, 経口剤を選択 (12)

単回経口投与のPKは腎機能障害の影響を受けない, また添加物 (SBECD) の濃度上昇と腎障害の関連は断定できない (Abel S, et al: Clin Drug Invest 28: 409-20, 2008) GFR>50mL/min: 初回6mg/kg静注, 以後24hr後から4mg/kg静注を12hr毎に200mgを1日2回経口, GFR 50mL/min以下: 静注は避け, 200mgを12hr毎経口 (17)

静注薬でも腎毒性との関連性は強くない [系統的レビュー] (Turner RB, et al: Int J Antimicrob Agents 2015 PMID: 26253129)

【特徴】トリアゾール誘導体, 真菌細胞膜成分のエルゴステロール生合成を阻害する。アスペルギルス属, カンジダ属, クリプトコッカス属, フサリウム属, スケドスポリウム属にも抗真菌スペクトルを有する。Aspergillus fumigatus及びAspergillus flavusに対して, MICの約2倍の濃度で殺菌的に作用する。肺, 肝, 腎, 脳, 眼などの重要な臓器に優れた組織移行性を示す。体重40kgを下回る例では常用量を減量する。

【主な副作用・毒性】肝機能障害, 視覚異常, 悪心, 嘔吐, アナフィラキシー, SJS, TEN, QT延長, 心室性頻脈, 心室細動, 不整脈, 完全房室ブロック, 心不全, 腎障害, 血液障害, 偽膜性大腸炎, 痙攣, 低血糖, 光線過敏反応など

【安全性に関する情報】肝障害は開始後2週以内に多く, トラフ4 μg/mL未満でリスク軽減する可能性 (花井 雄貴, 他: 医療薬学 41: 1-10, 2015) 肝障害発現例の67%は投与後3週以内 (高根 浩, 他: 医療薬学 35: 579-84, 2009) トラフ濃度6 μg/mL以上と肝障害, 視力障害の発現が関連している可能性 (Howard A, et al: Ann Pharmacother 42:1859-64, 2008) 重篤な低血糖の発現が報告されており, その場合には投与中止 (1)

総投与量400mg/kg以上は腎障害と関連 (Yasu T, et al: Antimicrob Agents Chemother 2018 PMID: 29987145)

静注薬でも腎毒性との関連性は強くない [系統的レビュー] (Turner RB, et al: Int J Antimicrob Agents 2015 PMID: 26253129)

【モニターすべき項目】血糖, 血清電解質, 肝機能, PT, 腎機能, 視力, シクロスポリン・タクロリムス血中濃度 (併用下) (U)

【吸収】腸管より吸収。Ka 0.654/hr (1)

【F】約96~100% (1) 96% (U) 高脂肪食で低下 (U) 90%以上 (Theuretzbacher U, et al: J Clin Pharmacokinet 45:649-63, 2006) 食後投与にて22%低下 (Purkins

L, et al: Br J Clin Pharmacol 56: 17-23, 2003) 平均 83% [95%CI 59-107%] (Veringa A, et al: Int J Antimicrob Agents 49: 243-246, 2017 PMID: 28012684)

【tmax】 1.2~2hr [空腹時投与], 2.5hr [食直後投与] (1)

【代謝】 主に CYP2C19 により代謝 [CR 0.68]. 他 CYP2C9, CYP3A4 が関与 (1) 代謝の飽和により非線形の代謝様式となり, 投与量の増加よりも AUC の増加が大きくなることもある (U) 常用量投与によりトラフ値が  $4.5 \mu\text{g/mL}$  を超える症例が 25% 存在 (下枝貞彦, 他: 医療薬学 34: 638-43, 2008) するが, この割合は日本人の CYP2C19 の PM の割合に近似している (5) CYP2C19 の PM では血中濃度が上昇 (Ikeda Y, et al: Clin Pharmacol Ther 75: 587-8, 2004 [letter]) CYP2C19 の多型が経口クリアランスの変動の 49% を説明する (Weiss J, et al: J Clin Pharmacol 49: 196-204, 2009) 代謝物に活性はない (1)

低 Alb 血症では代謝の飽和が起きやすく, 低用量でも有効濃度を得ることができる Khan-Asa B, et al: Antibiotics (Basel) 2020 PMID: 32899425)

【排泄】 尿中未変化体排泄率: 2% 未満 (1, U, 12) 投与量の 80% がほとんど代謝物として尿中排泄 (Theuretzbacher U, et al: Clin Pharmacokinetics 2006 PMID: 16802848)

【CL】  $5.6 \sim 10.5 \text{ mL/min/kg}$ , 中等度腎機能低下患者 (Ccr  $30 \sim 50 \text{ mL/min}$ ):  $11.3 \text{ L/hr}$  (1) 用量依存的に低下 (1) SBECD のクリアランスは Ccr に関連するが, その血中濃度上昇と腎機能悪化指標としての血清 Cre 値の上昇は必ずしも関連しない (Abel S, et al: Clin Drug Investig 28: 409-20, 2008)

CRP 高値, Alb 低値はクリアランス低下と関連している (Dote S, et al: J Pharm Health Care Sci 2016 PMID: 27096102)

【t1/2】 内服:  $4.8 \sim 11.9 \text{ hr}$ , 注射:  $3.2 \sim 6.4 \text{ hr}$  で用量依存的に延長 (1) 用量依存的であり決定できない (U)  $6 \sim 24 \text{ hr}$  で用量依存性 (12) CVVHDF 時  $13.7 \text{ hr}$  (Robatel C, et al: J Antimicrob Chemother 54: 269-70, 2004)

【Ke】 EM :  $0.114 \text{ /hr}$ , HEM :  $0.114 \text{ /hr}$ , PM :  $0.077 \text{ /hr}$  (1)

【蛋白結合率】 58% (1, U) 60% (12) PBR は血清 Alb 濃度と正相関 (Yuan ZQ, et al: Front Pharmacol 2020 PMID: 32390847) 血中濃度は CRP と相関して高くなる (Luo X, et al: J Chemother 2021 PMID: 32441568) CRP 値と C/D 比は相関 (Maeda Y, et al: Biol Pharm Bull 2022 PMID: 35908890)

【Vd】  $4.6 \text{ L/kg}$  (1, U, 12)  $2 \sim 4.6 \text{ L/kg}$  (Theuretzbacher U, et al: Clin Pharmacokinetics 45: 649-63, 2006) CVVHDF 時  $399 \text{ L/man}$  (Robatel C, et al: J Antimicrob Chemother 54: 269-70, 2004) 静注または経口で腹水中への移行は限られる (Roberts DM, et al: Perit Dial Int 33: 92-3, 2013)

【MW】 349.31 [SBECD 2163]

【透析性】 除去率 8% [4hrHD] (1) SBECD の除去率 46% [4hrHD] (1, Muhl E: Mycoses 48: 56-60, 2005) 持続血液浄化法においても VRCZ は除去されない (Robatel C, et al: J Antimicrob Chemother 54: 269-70, 2004) SBECD の除去率 66% [6hrHD] (Hafner V, et al: Antimicrob Agents Chemother 54: 2596-602, 2010) SBECD は Low-flux 膜ではほとんど除去されない (von Mach MA, et al: BMC Clin Pharmacol 6: 6, 2006) Vd が大きいいため血漿交換を行ってもほとんど除去されない (Spriet I, et al: Ther Drug Monit 35: 141-3, 2013)

【HD クリアランス】 SBECD  $55 \text{ mL/min}$  (U) CVVHDF 時  $1.2 \text{ L/hr}$  (Robatel C, et al: J Antimicrob Chemother 54: 269-70, 2004) ふるい係数 0.58 (Quintard H, et al: Ther Drug Monit 30: 117-9, 2008) CRRT による CL は全身 CL の 1/10 程度 (Fuhrmann V, et al: J Antimicrob Chemother 60: 1085-90, 2007) SBECD : 透析患者での非 HD 時  $2.6 \text{ mL/min}$ , HD 時  $48 \text{ mL/min}$  (Luke DR, et al: Nephrol Dial Transplant 2012 PMID: 21868395)

【TDM のポイント】 定常状態に到達した時点 (3 日目付近) でトラフ濃度を測定し, 有効性の面からトラフ  $1.0 \mu\text{g/mL}$  以上,  $4.0 \mu\text{g/mL}$  未満 [ $4 \mu\text{g/mL}$  以上で肝機能障害, 神経障害のリスク上昇] (抗菌薬 TDM ガイドライン 2022)

肝障害を回避するための血中トラフ濃度は  $2 \sim 4 \mu\text{g/mL}$  であり, 初期量は CYP2C19 の EM で  $7.2 \sim 8.9 \text{ mg/kg/日}$ , PM  $4.4 \sim 6.5 \text{ mg/kg/日}$  が安全かも知れない (Matsumoto K, et al: Int J Antimicrob Agents 34: 91-4, 2009)

非カンジダ属に対する有効性の指標となるのは AUC/MIC であり, 時間依存的な静菌的作用を有する。また, アスペルギルス属にはゆっくりとした時間依存的な殺菌作用を有し, PAE は短いながら存在する (Theuretzbacher U, et al: Clin Pharmacokinetics 2006 PMID: 16802848)

有効性の breakpoint トラフ濃度は  $2.05 \mu\text{g/mL}$  (Smith J, et al: Antimicrob Agents Chemother 50: 1570-2, 2006)

標準用量 [LD  $6 \text{ mg/kg}$ , MD  $3 \sim 4 \text{ mg/kg}$ ] によっても 37% が  $1 \mu\text{g/mL}$  以下, 19% が  $5.5 \mu\text{g/mL}$  以上と個人差が大きく, 特に血中濃度が上昇しないことが問題であるため TDM が必要 (Myrianthefts P, et al: Int J Antimicrob Agents 67: 2034-42, 2010)

TDM [目標トラフ  $1.0 \sim 5.5 \mu\text{g/mL}$ ] の実施は副作用による治療中断を減らし, 治療効果を上げることに寄与する (Park WB, et al: Clin Infect Dis 55: 1080-7, 2012)

経口剤投与中に下痢になれば血中濃度が低下する可能性があるため TDM を実施し注射剤への変更も考慮 (藤岡孝志, 他: 臨床薬理 45: S348, 2014)

最低有効血中濃度は  $0.5 \text{ mg/L}$ ,  $3 \text{ mg/L}$  を上回ると肝障害に,  $4 \text{ mg/L}$  を上回ると神経障害と関連 (Jin H, et al: J Antimicrob Chemother 2016 PMID: 26968880)

CYP2C19 の genotyping は治療管理に有用かもしれない (Lee J, et al: Ann Pharmacother 2021 PMID: 32772568)

【薬物動態】 常用量範囲内で非線形 (U) 体重, CYP2C19 多型, 肝機能, 併用薬が主な PK の共変量 (Shi C, et al: Clin Pharmacokinetics 2019 PMID: 30687893)

【OW 係数】  $\text{LogD}=1.69$  [1-オクタノール/水系, pH7.4]

【相互作用】 CYP2C9 [IR 0.51], 3A4 [IR 0.98] を阻害 (1) リファンピシン, リトナビル, カルバマゼピン, 長時間作用型バルビツール酸誘導体との併用で, ポリコナゾールの代謝が促進され血中濃度が低下する可能性が高い。ジアゼパムの代謝酵素 (CYP3A4, 2C19) を阻害し, ジアゼパムの AUC が 2.2 倍, t1/2 が 1.9 倍上昇 (1) フェンタニルの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害し CL が 23% 低下し, AUC が 1.4 倍上昇 (1) CYP3A4 阻害剤併用により AUC が増大し副作用のリスクが高くなる可能性があり, 特に CYP2C19 の PM では注意 (Mikus G, et al: Clin Pharmacol Ther 80: 126-35, 2006) ワルファリン使用者では PT-INR が約 1.5 倍に上昇 (Yamamoto H, Biol Pharm Bull 2014 PMID: 25451849) ワルファリン使用者では併用 1 週間以内に PT チェック (Chen W, et al: Medicine (Baltimore) 2020 PMID: 33181661) CYP3A4 誘導するデキサメタゾン併用で血中濃度上昇しにくい (Taghvae Masoumi H, et al: J Oncol Pharm Pract 2019 PMID: 29945531)

Ca 拮抗薬の作用増強して血圧低下から AKI に関連 (Zhao X, et al: BMC Nephrol 2021 PMID: 33971831)

【肝障害患者への投与方法】 肝障害出現後, 減量してトラフを下限付近に下げて治療継続できた報告 (Teng GJ, et al: World J Clin Cases 2020 PMID: 33195637)

T-Bil レベルに応じて LD と MD の減量を提案 (Tang D, et al: Br J Clin Pharmacol 2021 PMID: 33010043) 肝障害の程度により負荷量を 50% に減量し維持量も 1/3

～1/4に減量 (Wang T, et al: Pharmacotherapy 2021 PMID: 33064889)

【主な報告】 FLCZ 耐性 *Cryptococcus neoformans* への MIC は 1～2  $\mu\text{g/mL}$  で ITCZ と同程度 (Nguyen MH, et al: Antimicrob Agents Chemother 42:471-2, 1998)

カンジダ属と *Cryptococcus neoformans* への活性は濃度非依存的である (Klepser ME, et al: Antimicrob Agents Chemother 44:1917-20, 2000)

*Cryptococcus neoformans* の中枢感染症にも有効 [マウスモデル・高用量] (Serena C, et al: J Antimicrob Chemother 60:162-5, 2007)

注射から経口剤への切り替えで血中濃度が低下することがあり (個人差が大き)、ステロイド使用例では下がりやすい可能性 (Harada S, et al: J Clin Pharm Ther. 2021 PMID: 33393135)

ECMO で PK に影響はないだろう (Lin XB, et al: J Chemother 2022 PMID: 34904531)

【備考】 カンジダ感染症の場合には他剤無効時もしくは認容性のない時に選択 (1)

【更新日】 20241026

---

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院ではいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。