

抗菌薬 TDM 臨床実践 ガイドライン 2022

VRCZ executive summary 更新版

公益社団法人日本化学療法学会/一般社団法人日本 TDM 学会

日本化学療法学会/日本 TDM 学会
抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会編

4. ポリコナゾール：更新した CQ

CQ1. ポリコナゾール（VRCZ）使用症例において TDM の適応は？

Executive summary

- a. TDM の目的は治療効果を上げ、副作用を予防することだが、CYP2C19 の遺伝子多型による poor metabolizer (PM) が比較的高率な日本人においては、主に副作用予防から TDM を推奨する (I)。非アジア人では、低濃度の傾向がありむしろ治療効果を上げるため TDM を行う (II)。
- b. 治療前より慢性肝機能障害を有する症例 (Child-Pugh クラス A, B) では減量投与が行われるため、TDM での濃度確認が必要である (II)。
- c. 重症の侵襲性カンジダ症や侵襲性肺アスペルギルス症など重症真菌感染症治療を行う場合、治療失敗のリスクを減らす目的で TDM を行う (II)。
- d. 肝機能障害発生時 (I) や臨床反応が認められない場合 (II) は TDM を実施し用量調節を行う。
- e. 視覚症状は血中濃度上昇と関連性が報告されている。ただし自然に改善することも多く、症状が持続する場合に TDM を考慮する (III-A)。
- f. 初回 TDM に基づき、投与量を変更した場合、VRCZ は非線形の薬物動態 (PK) (投与量と血中濃度は比例関係にない) を示すため、TDM による血中濃度の確認が必要となる (II)。
- g. 生物学的利用度は高いが、注射薬から同量で経口 step down した場合は濃度が低下するため、改めて TDM による調整が必要である (II)。
- h. 外来治療においても長期使用例では TDM を考慮する (III-A)。

- i. 深在性真菌症の予防として VRCZ 投与を受けた移植レシピエントでは TDM を実施する (II)。
- j. VRCZ と薬物相互作用を有する薬物の併用または中止時に TDM を実施する (III-A)。
- k. 小児では一般に年齢によるクリアランスの差が大きく、TDM による評価が必要である (II)。

CQ2. (修正なし)

CQ3. 推奨される TDM の時期は？

Executive summary

- a. 負荷投与を行った場合、2～5 日目に定常状態の濃度に近いトラフ値が得られる。ただし、初日の負荷投与と 2 日目以降の維持投与の PK を合わせて評価するために 3～5 日目の TDM を考慮する (III-A)。
- b. 重症真菌感染症では早期の有効濃度達成を確認するために 3 日目の TDM を考慮する (III-A)。
- c. アジア人に比較的高率な PM ではクリアランスが低下 (半減期が延長) し、3 日目以後も濃度が上昇する可能性がある。中等症/軽症など患者の状態が許せば、5 日目の TDM を考慮する (III-A)。
- d. 肝硬変症例も半減期が延長し定常状態に達する時間が遅延する。初回トラフ値 (目標濃度範囲内だが、上限値に近い場合など) によっては追加 TDM を考慮する。

- e. 負荷投与を行わない場合（予防投与など）、濃度上昇が遅れるため5～8日目のTDMを考慮する（III-A）。

CQ4. 成人で推奨されるTDMの目標値は？

Executive summary

- a. 治療効果をあげ、予後を改善するためにトラフ値 $\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$ を推奨する（I）。
- b. アスペルギルスによる感染症では $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ を考慮する（III-A）。
- c. 予防投与では $\geq 0.5 \mu\text{g/mL}$ の報告もあるが、ブレイクスルー感染が高率となり今後の検討が必要である（III-B）。
- d. 副作用を予防するため $< 4 \mu\text{g/mL}$ を推奨する（I）（非アジア人では $< 5.5 \mu\text{g/mL}$ [II]）。
- e. Child-Pugh CではVRCZの安全性が証明されておらず、 $< 3 \mu\text{g/mL}$ を考慮する（III-A）。

■Systematic review & メタ解析（ガイドライン委員会が実施）

1. トラフカットオフ値：安全性

アジア地域と非アジア地域で行われた臨床試験を新たに別々にメタ解析した。アジア地域での11の臨床研究では、いずれのトラフカットオフ値（3.0, 4.0, 5.0, 5.5, 6.0 $\mu\text{g/mL}$ ）においても、高濃度側で有意に高率な肝障害、神経障害（視覚症状を含む）が認められた。中でもカットオフ4.0 $\mu\text{g/mL}$ において、肝障害（オッズ比 [OR] = 7.39, 95% 信頼区間 [CI] 3.81~14.36）、神経障害（OR = 5.41, 95% CI 2.87~10.21）と最も高いORが認められた。非アジア地域での11の臨床研究では、カットオフ5.5 $\mu\text{g/mL}$ において高濃度と低濃度間で、肝障害（6試験）、神経障害（5試験）において有意差が認められた。ただし、非アジア地域において他のカットオフを評価した報告は、0~1試験に留まり明確な勧告はできなかった。

2. トラフカットオフ値：死亡，治療成功

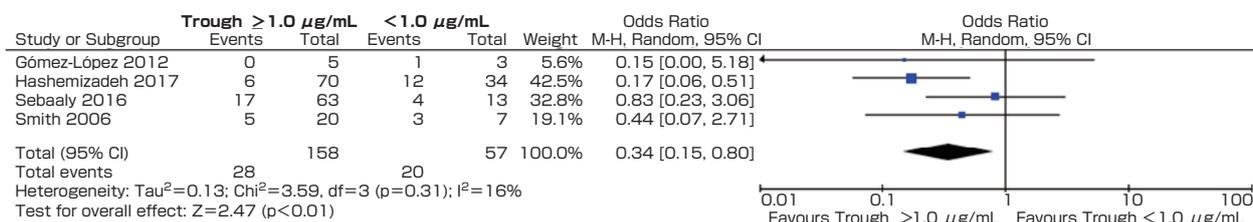


図1(冊子版, 図3). トラフ濃度 $1 \mu\text{g/mL}$ をカットオフ値とした場合の死亡率に関するメタ解析

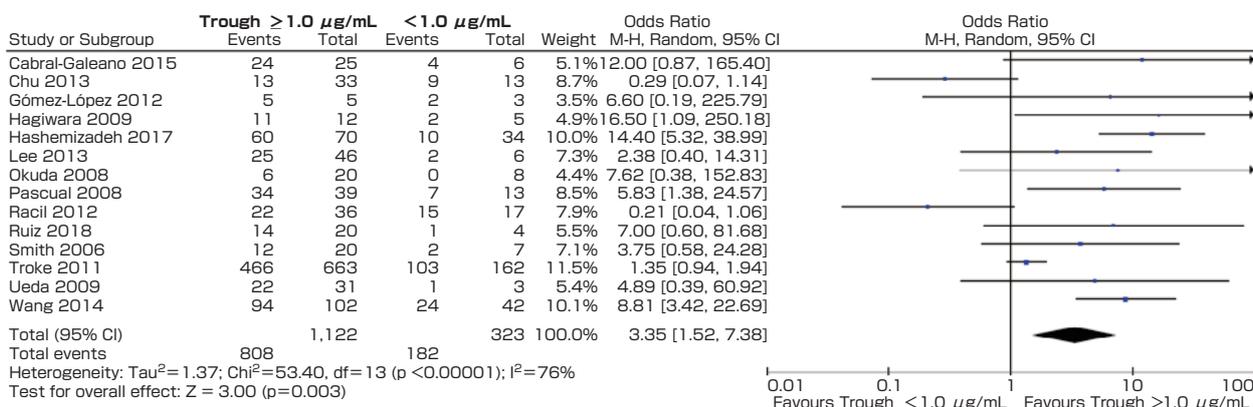


図2(冊子版, 図4). トラフ濃度 $1 \mu\text{g/mL}$ をカットオフ値とした場合の治療成功率に関するメタ解析

Hanai らが近年実施したメタ解析では、VRCZのトラフ濃度管理における死亡率改善効果が検証された。その結果、トラフ濃度のカットオフ値を $1 \mu\text{g/mL}$ 以上とした場合に、それ以上の濃度では死亡率が有意に減少することを認めた (OR = 0.34 [95% CI 0.15~0.80]) (図1)。しかし、この効果は $0.5 \mu\text{g/mL}$ 以上または $2 \mu\text{g/mL}$ 以上をカットオフ値とした場合には認められなかった (OR = 0.35 [95% CI 0.04~3.09]; OR = 0.21 [95% CI 0.03~1.44])。一方、治療成功率に関する検討では、トラフ濃度 $0.5 \mu\text{g/mL}$ 以上で有意な上昇を認め (OR = 3.48 [95% CI 1.45~8.34])、 $1 \mu\text{g/mL}$ 以上においてもその効果は同様に示された (OR = 3.35 [95% CI 1.52~7.38]) (図2)。ただし、トラフ濃度を $2 \mu\text{g/mL}$ 以上とした場合には OR = 2.07 [95% CI 0.96~4.46] となり有意差は認めなかった。

以上より、予後を改善し、かつ治療成功率を上げるためにはトラフ値 $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ が必要とした。

CQ5. 成人で推奨される投与設計は？

Executive summary

- a. 静注用では，初日は負荷投与として1回6 mg/kgを1日2回，2日目以降は維持投与として3～4 mg/kgを点滴投与する（II）。日本人では推奨投与量でトラフ高値が高率となるため，維持投与量は3 mg/kgを考慮する（表1）。
- b. 肥満患者では補正体重を用いた投与設計を考慮する（III-A）。
- c. 経口では，初日は負荷投与300～400 mg，1日2回，2日目以降は200 mg，1日2回食間投与が推奨される（表1）（II）。
- d. アスペルギルス症では維持量の増量を考慮する（III-A）。
- e. 過体重/肥満，痩せでは，50 mg 製剤，200 mg 製剤を使用し，体重ベースで投与量を決定する（III-A）。
- f. 注射用VRCZから経口VRCZにステップダウンする場合は，注射1回用量を参考に，生物学的利用度80～90%を考慮し投与量を決定する（III-A）。
- g. TDMソフトウェアによる投与設計は今後の課題である（III-B）。

表1(冊子版, 表2). VRCZの投与設計

VRCZの用法・用量	ポリコナゾール 200 mg 静注用	ポリコナゾール 50 mg・200 mg 錠	ポリコナゾール 2,800 mg ドライシロップ
成人(体重40 kg以上)	通常，VRCZとして初日は1回6 mg/kgを1日2回，2日目以降は1回3 mg/kg又は4 mg/kgを1日2回点滴静注する。	通常，VRCZとして初日は1回300 mgを1日2回，2日目以降は1回150 mg又は1回200 mgを1日2回食間に投与する。なお，患者の状態に応じて，又は効果不十分の場合には増量できるが，初日投与量の上限は400 mg 1日2回，2日目以降の投与量の上限は1回300 mg 1日2回までとする。	
成人(体重40 kg未満)		通常，VRCZとして初日は1回150 mgを1日2回，2日目以降は1回100 mgを1日2回食間に投与する。なお，患者の状態に応じて，又は効果不十分の場合には2日目以降の投与量を1回150 mg 1日2回まで増量できる。	

CQ6. VRCZ治療患者に対するTDMを用いたantifungal stewardshipは有用か？

Executive summary

- a. 初回TDMによる投与量の調節を行うことで、目標濃度範囲への達成確率は向上する(II)。
- b. TDMを用いたantifungal stewardshipによる肝機能障害予防効果が認められている(II)。
- c. 肝機能障害発現時においてTDMを用いた用量調節によりVRCZ継続投与が可能となる(III-A)。
- d. 色覚異常や幻視などの視覚症状は治療開始早期に発症するため、TDMを用いた介入による予防効果は得られにくい(III-C)。
- e. 視覚症状発現患者の多くは用量調節の有無にかかわらず自然寛解するため、TDMによる用量調節の必要性は不明である(III-B)。
- f. 経口投与時は、患者の服薬遵守状況や服用時期などを確認したうえで、TDMの評価を行う(II)。

CQ7. 小児におけるTDMのタイミング、目標濃度、投与設計は？

1. 小児におけるTDMのタイミング

Executive summary

- a. 小児では成人に比べ早期に定常状態に達するが、初日の負荷投与に加え維持投与のPKも評価するために3日目のTDM実施を考慮する(III-A)。

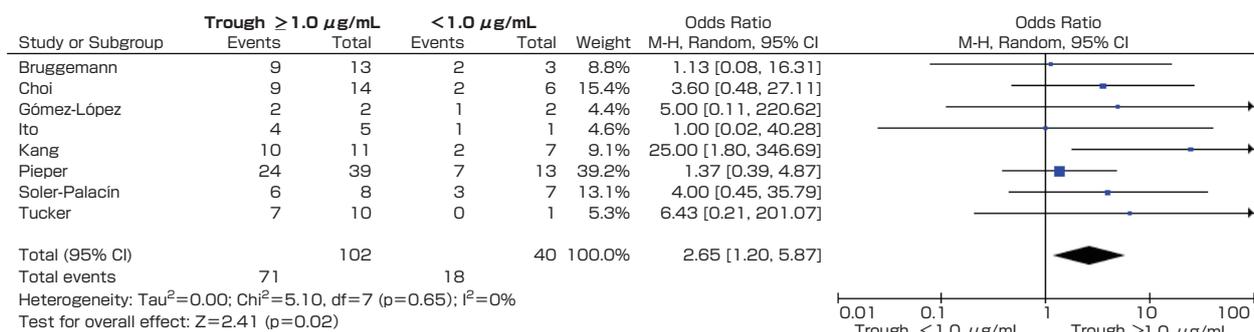
2. 小児における目標濃度

E xecutive summary

- a. 小児では、有効性の面から目標トラフ濃度を $1 \mu\text{g/mL}$ 以上とする (II)。
- b. 安全性の面から、小児では明確なカットオフ値は示されないが (III-B)、アジア人では $3\sim 4 \mu\text{g/mL}$ 未満を推奨する (III-A)。

Systematic review & メタ解析 (ガイドライン委員会が実施)

1. 小児におけるトラフカットオフ値：有効性
2. 小児におけるトラフカットオフ値：安全性



Reprinted from J Infect Chemother., 27(2), Hanai Y, et al., 151-160, Copyright (2020), with permission from Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases.

図3(冊子版, 図5). トラフ濃度 $1 \mu\text{g/mL}$ をカットオフ値とした場合の治療成功率に関するメタ解析

表 2(冊子版, 表3). 有害事象の発生に関するメタ解析・システマティックレビューの要約

Cut-off value (mg/L)	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	No. of studies	No. of patients	Event rate of experimental group (%)	Event rate of control group (%)	I ² (%)
Hepatotoxicity						
<3.0 versus ≥3.0	3.09 [0.27, 34.66]	3	45	35.0	16.0	55
<4.0 versus ≥4.0	2.72 [0.21, 35.48]	3	45	35.7	19.4	54
<5.0 versus ≥5.0	1.84 [0.05, 63.32]	2	39	33.3	23.3	68
Neurotoxicity						
<3.0 versus ≥3.0	1.10 [0.23, 5.32]	2	27	40.0	35.3	0
<4.0 versus ≥4.0	1.00 [0.19, 5.17]	2	27	37.5	36.8	0
<5.0 versus ≥5.0	0.38 [0.03, 4.37]	1	21	25.0	47.1	-
All-cause adverse events						
<3.0 versus ≥3.0	1.42 [0.20, 10.20]	3	45	45.0	40.0	52
<4.0 versus ≥4.0	1.70 [0.25, 11.63]	3	45	50.0	38.7	41
<5.0 versus ≥5.0	1.16 [0.14, 9.41]	2	39	44.4	43.3	31

表 3(冊子版, 表4). 肝機能障害の発生に関するメタ解析・システマティックレビューの要約: アジア人とアジア人以外での検討

Subgroup	Cut-off value (mg/L)	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	No. of studies	No. of patients	Event rate of experimental group (%)	Event rate of control group (%)	I ² (%)
Asian location	<3.0 versus ≥3.0	8.40 [1.36, 51.92]	2	27	60.0	11.8	0
	<4.0 versus ≥4.0	6.79 [1.13, 40.68]	2	27	62.5	15.8	0
	<5.0 versus ≥5.0	9.75 [0.78, 121.84]	1	21	75.0	23.5	-
non-Asian location	<3.0 versus ≥3.0	0.33 [0.02, 4.55]	1	18	10.0	25.0	-
	<4.0 versus ≥4.0	0.21 [0.01, 4.76]	1	18	0.0	25.0	-
	<5.0 versus ≥5.0	0.27 [0.01, 6.29]	1	18	0.0	23.1	-

Reprinted from J Infect Chemother., 27(2), Hanai Y, et al., 151-160, Copyright (2020), with permission from Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases.

Hanai らは、小児領域における VRCZ トラフ濃度と有効性または安全性との関連性を評価した研究を系統的に集積し、最終的に 9 報の論文でメタ解析を実施した。有効性に関する検討では、目標トラフ濃度として 1 μg/mL 以上のほうが 1 μg/mL 未満と比較して有意に治療成功率が上昇した (OR = 2.65 [95% CI 1.20~5.87]) (図 3)。また、全死亡率については 1 μg/mL 以上のほうが低下傾向を示したが、有意差は認められなかった (OR = 0.35 [95% CI 0.07~1.73])。カットオフ値を 2 μg/mL とした場合、治療効果で有意差は認めなかった (OR = 2.25 [95% CI 0.33~15.33])。

安全性に関する検討において、神経障害発現率および全有害事象発現率においては、いずれのカットオフ値でも有意差は認めなかった (表 2)。肝機能障害発現率では、目標トラフ濃度として 3 μg/mL 以上のほうが 3 μg/mL 未満と比較して肝機能障害発現率が高い傾向を示したが、有意差は認めなかった (OR = 3.09 [95% CI 0.27~34.66])。同様に 4 μg/mL, 5 μg/mL をカットオフ値とした場合、有意差を認めなかった。しかし、アジア地域での報告に限定したサブグ

ループ解析では、 $3\ \mu\text{g}/\text{mL}$ および $4\ \mu\text{g}/\text{mL}$ (OR=8.40 [95% CI 1.36~51.92]; OR=6.79 [95% CI 1.13~40.68]) のカットオフ値で肝機能障害発現率が有意に上昇した (表3)。安全性を重視した場合、カットオフ値はオッズ比が大きい $3\ \mu\text{g}/\text{mL}$ が望ましいが、投与量と血中濃度は非線形の関係であり、特に小児では年齢によるクリアランスの差が大きいため予測が困難であることから、実臨床では $4\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満も許容できると考えた。

3. 小児における投与設計

E xecutive summary

- a. 小児では成人に比べ体重当たりの1回投与量の増量が必要である。表4に示す投与設計で成人と同様のAUCが得られることが確認されている (II)。
- b. Bioavailability は成人より低率となるため、小児では経口薬よりも注射薬からの投与が望ましい (III-A)。

表4(冊子版, 表5). 小児における投与設計

VRCZの用法・用量	ポリコナゾール 200 mg 静注用	ポリコナゾール 50 mg・200 mg 錠	ポリコナゾール2,800 mg ドライシロップ
小児 (2歳以上12歳未満 および12歳以上で体重50 kg未満)	通常、VRCZとして初日は1回9 mg/kgを1日2回、2日目以降は1回8 mg/kgを1日2回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1 mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1 mg/kg ずつ減量する。	VRCZ注射剤による治療後、通常、VRCZとして1回9 mg/kgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1 mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1 mg/kg ずつ減量する(最大投与量として350 mgを用いた場合は50 mg ずつ減量する)。ただし、1回350 mg 1日2回を上限とする。	
小児 (12歳以上で体重50 kg以上)	通常、VRCZとして初日は1回6 mg/kgを1日2回、2日目以降は1回4 mg/kgを1日2回点滴静注する。	VRCZ注射剤による治療後、通常、VRCZとして1回200 mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1回300 mg 1日2回まで増量できる。	

CQ8. 特殊病態（腎機能低下時，肝機能低下時，妊産婦・授乳婦）における VRCZ の適切な使用量と TDM は？

Executive summary

- a. 腎機能低下時：経口薬は腎臓を介する排泄量はきわめて少ないことから用量調整の必要はない (II)。しかし，注射薬は可溶化剤として添加されているスルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウム (SBECD) が蓄積することから，糸球体濾過速度 30 mL/min 未満の患者では，VRCZ の静脈内投与は治療上やむを得ない場合のみとする (III-A)。しかし，SBECD 蓄積による副作用の臨床報告はほとんどない。
- b. 透析：経口 VRCZ の用量調整は行わなくてもよい (II)。注射薬では SBECD の蓄積の報告もあり，意識レベル，血行動態の安定性，皮膚反応および肝機能検査値など全身状態を観察する必要がある。
- c. 肝機能低下時
 - 1) 軽～中等度の肝機能低下患者 (Child-Pugh クラス A および B) では，投与初日は通常の初日投与量 (負荷投与量) とし，2 日目以降は通常の維持投与量の半量とする (II)。
 - 2) 重度肝機能低下のある患者 (Child-Pugh クラス C) では安全性が確認されておらず，維持投与半量では高濃度となる可能性もある。VRCZ 以外の選択肢がない場合は，早期の TDM 実施やトラフ目標濃度 3 μg/mL 未満も考慮し (III-A)，頻回の肝機能検査を行う。
- d. 妊婦への投与は避けるべきである (III-C)。授乳婦への投与は有益性が危険性を上回る場合にのみ投与する。

CQ9～10. (修正なし)