

第13回日本化学療法学会東日本支部支部長賞受賞論文概要

英文タイトル：Safety of linezolid in patients with decreased renal function and trough monitoring: a systematic review and meta-analysis

和文タイトル：腎機能低下患者におけるリネゾリドの安全性とトラフモニタリング：システマティックレビューとメタ解析による検討

著者名：劉小茜，青木まり，長邑花，伊藤千尋，佐伯怜香，永井智也，榎木裕紀，田口和明，松元一明

著者所属：慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

投稿雑誌：Safety of linezolid in patients with decreased renal function and trough monitoring: a systematic review and meta-analysis. BMC Pharmacology and Toxicology 2022; 23: 89. DOI: 10.1186/s40360-022-00628-9

概要

【背景】オキサゾリジノン系合成抗菌薬のリネゾリド (LZD) は、治療薬物モニタリング (TDM) の対象ではなく、また、添付文書上では腎機能低下 (DRF; decreased renal function) 患者において投与量調節の必要はないとされている。一方で、LZD の副作用である血小板減少症や神経障害は高曝露で治療期間が長くなるほど顕著に出現することが知られている。LZD の用量は、DRF の有無を考慮しなくてよいとされているが DRF 患者への投与で、LZD の主な副作用である血小板減少症が高頻度で発現し、投与継続に難渋した症例が多数認められたと報告されている。そこで本研究では、DRF 患者における LZD の血液毒性 (貧血、汎血球減少症、血小板減少症) の発現率への影響をメタ解析にて評価した。また、システマティックレビューによって DRF 患者の血小板減少症発現時における薬物濃度時間曲線下面積 (AUC)、トラフ値の閾値を評価し、安全性の観点から LZD の TDM の必要性を検討した。

【方法】DRF 患者と腎機能正常 (Non-DRF; non-decreased renal function) 患者で、LZD による血液毒性の発現率が示されている論文を対象としてメタ解析を行った。Mantel-Haenszel 法、変量効果モデルを用いて、オッズ比 (OR) および 95% 信頼区間 (95% CI) を算出した。また、AUC の値またはトラフ値の上昇と LZD による血小板減少症の発現率が示されている論文を対象としてシステマティックレビューを行った。なお、文献の検索は、MEDLINE (PubMed)、Web of Science、Cochrane Central Register of Controlled Trials、ClinicalTrials.gov の 2022 年 6 月までのデータベースを使用した。

【結果】DRF 患者と Non-DRF 患者における LZD 投与後の血液毒性の発現率を比較したところ、DRF 患者は Non-DRF 患者より血液毒性の発現率が有意に高かった (OR=2.37, 95% CI: 1.93~2.90, $p<0.001$, $I^2=33%$)。サブグループ解析より、DRF 患者と Non-DRF 患者において、汎血球減少症の発現率に有意な差はなかった (OR=1.41, 95% CI 0.10~20.71, $p=0.80$, $I^2=65%$)。一方、血小板減少症の発現率および貧血の発現率は、DRF 患者が Non-DRF 患者より有意に高かった (血小板減少症: OR=2.45, 95% CI: 1.95~3.09, $p<0.001$, $I^2=36%$, 貧血: OR=2.31, 95% CI: 1.27~4.21, $p=0.006$, $I^2=29%$)。システマティックレビューでは、小児・成人の AUC の値より、血小板減少症の閾値を見出すことはできなかった。また、小児・成人のトラフ値より、LZD のトラフ値が 6~7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えると、血小板減少症の発現率が高値になると推察された。

【考察】本研究で、後ろ向き研究、前向き研究を対象としたメタ解析を行った結果、DRF 患者で Non-DRF 患者に比べて、血液毒性の発現率が有意に高いことが明らかになった。サブグループ解析では、血小板減少症の発現率において有意な差がみられたが、貧血や汎血球減少症の発現率では有意な差はみられなかった。これらの結果より、DRF 患者への LZD 投与においては、血液毒性、特に血小板減少症の発現についてモニタリングを行いながら慎重に投与する必要があると考える。また、システマティックレビューを行った結果、LZD のトラフ値が 6~7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えると、血小板減少症の発現率が高値になると推察された。また、AUC の値からは血小板減少症の閾値を見出すことはできなかった。これらの結果より、LZD 投与において、安全性の観点から TDM を行い、トラフ値 6~7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えないように投与量をコントロールする必要があると考える。

【結論】DRF 患者への LZD 投与においては、血液毒性、特に血小板減少症の発現についてモニタリングを行いながら慎重に投与する必要性が示唆された。さらに、LZD 投与において、安全性の観点から TDM を行い、目標

トラフ値 $\leq 6\sim 7 \mu\text{g/mL}$ を目指して投与量を調節調整する必要があると考えられた。
(この内容は、2021年10月27日～29日に開催された第68回日本化学療法学会東日本支部総会：オンデマンド配信で「リネズリドによる血液毒性に与える腎障害またはトラフ値の影響」として発表し、第13回日本化学療法学会東日本支部支部長賞を受賞した演題に一部内容を追加した論文の概要である)