

【原著・基礎】

Teicoplanin 投与患者における薬物動態と副作用

上野 和行¹⁾・橋本 秀子¹⁾・井倉 恵¹⁾・吉村 尋典¹⁾・光武耕太郎²⁾¹⁾国立循環器病センター薬剤部*, ²⁾同 臨床検査部

(平成 14 年 12 月 13 日受付・平成 15 年 3 月 5 日受理)

Teicoplanin (TEIC) の薬物動態におよぼす腎機能の影響および副作用を評価するべく MRSA 感染症にて TEIC の投与を受けている入院患者 42 例を対象としてクレアチニクリアランス (Ccr) と薬物動態パラメータおよび TEIC 血清中濃度と腎・肝機能との関係を調べた。Ccr と分布容積間には相関性が認められなかった。Ccr が 40 mL/min 以上の患者においては Ccr と消失半減期の間には相関性が認められなかったが、Ccr が 40 mL/min 以下の患者においては有意な相関性が認められた。血清中 TEIC 濃度と血清クレアチニンあるいは AST 間には相関性が認められなかった。また血清中 TEIC 濃度と ALT との間では相関性がないとは言い切れなかった。これらの結果より Ccr が 40 mL/min 以上の患者に TEIC 400 mg 1 日 1 回投与で有効かつ安全な血中濃度が維持できるが、Ccr が 40 mL/min 以下ではより慎重な血中濃度のモニタリングが必要である。また TEIC 投与により腎機能は影響を受けないが、肝機能は影響を受けるかも知れないことも示唆された。

Key words: teicoplanin, 体内動態, 腎機能, 肝機能

グリコペプチド系抗菌薬 teicoplanin (TEIC) はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対する強い抗菌作用を有し、vancomycin (VCM) と共に臨床で広く用いられている薬物である。TEIC は腎排泄型の薬物で腎機能に応じた投与計画が求められるが、消失半減期が長いことなどにより 1 日 1 回の投与が可能である。血中濃度測定のための簡易キットが開発され特定薬剤治療管理料も算定できるが、VCM と比べて投与方法などを検討した報告も比較的少ない¹⁻³⁾。そこで、TEIC 投与患者を対象として体内動態を評価し、また副作用としての臨床検査値におよぼす影響を検討した結果興味ある知見が得られたので報告する。

I. 方 法

1. 対 象

国立循環器病センターにて 1999 年 11 月から 2002 年 10 月までの 3 年間に MRSA 感染症治療として 1 週間以上 TEIC が投与された成人入院患者 42 例 (男性 34, 女性 8) を対象とした。

2. 方 法

TEIC 投与法は 1 時間の点滴にて投与した。当センターでは TEIC の投与量設定のために頻回にわたり血中濃度を測定しているが、本研究において薬物動態パラメータの算出のために採用したデータはすべて投与開始後 1 週間以上経過後で、かつ採血時間として投与直前、投与終了 2 時間後および次回投与直前の 3 回の採血が実施できた患者であった。かつ本 3 点法による採血が実施できた患者で 2 回以上のモニタリングデータがある患者は経時的に得られた最終データを採用した。採用デー

タの平均投与期間は 19.1 ± 10.0 日であった。採血した血液は約 1 時間室温にて放置後、遠心分離により血清を得た。血清中 TEIC 濃度は偏光蛍光免疫測定法にて測定した (タゴシッド TDM キット—IBL 免疫生物研究所; 群馬県藤岡市)。本測定法の検出限界は $2 \mu\text{g/mL}$ であった。

3. 薬物動態パラメータ解析

薬物動態パラメータは Sawchuk-Zaske 法により算出した。また血清中濃度の上昇率を求める目的で投与前後の血清中濃度差と投与量の関係 [C/D; C=投与終了 2 時間後の血清中濃度値-投与直前値 ($\mu\text{g/mL}$), D=体重あたりの投与量 (mg/kg)] を算出した。

4. 臨床検査値におよぼす影響の解析

臨床検査値に関しては腎機能として血清クレアチニン値 (Scr: mg/dL), 肝機能として AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase) を用いた。臨床検査値は血清中濃度測定と同一時間におけるデータを採用した。また腎機能を表す指標としてクレアチニクリアランス (Ccr) を用いた。Ccr (mL/min) は Cockcroft & Gault の式⁴⁾を用いて血清クレアチニン値 (Scr: mg/mL), 年齢 (歳), 体重 (kg) より推測した。すなわち

$$\text{男性 Ccr} = [(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}] / (72 \times \text{Scr})$$

$$\text{女性 Ccr} = \text{男性の値} \times 0.85$$

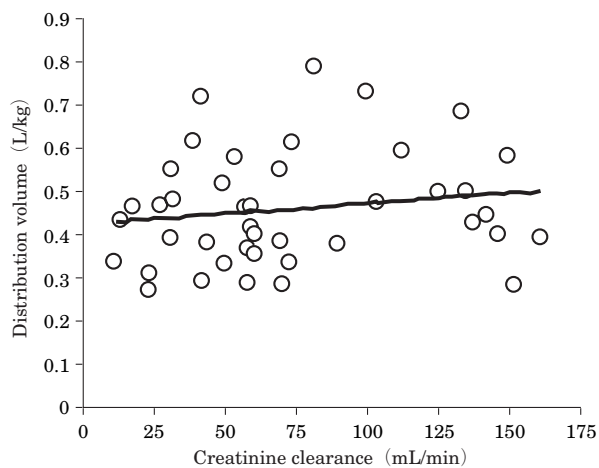
5. 統 計

データはすべて平均値 \pm 標準偏差 (mean \pm SD) で示した。統計処理は回帰分析および Student's-t 検定

*大阪府吹田市藤白台 5-7-1

Table 1. Patients (N=42) characteristics and pharmacokinetics of teicoplanin

	Mean	SD
Age (yr)	56.5	19.7
Body weight (kg)	53.1	12.8
Dose (mg/day)	336	101
Trough concentration ($\mu\text{g/mL}$)	17.3	10.3
Peak concentration ($\mu\text{g/mL}$)	31.9	13.3
Distribution volume (L/kg)	0.457	0.13
Terminal half-life (h)	32.2	17.3
Clearance (L/h/kg)	0.0117	0.0051
Dose 200 mg/day, N=9		
Trough concentration ($\mu\text{g/mL}$)	15.3	12.3
Peak concentration ($\mu\text{g/mL}$)	25.8	15.4
Dose 400 mg/day, N=26		
Trough concentration ($\mu\text{g/mL}$)	18.4	10.7
Peak concentration ($\mu\text{g/mL}$)	34.9	12.6

Fig. 1. Creatinine clearance and distribution volume.
 $Y = 4.88 \times 10^{-4} X + 0.422$, $N = 42$, $R^2 = 0.0263$

(Excel 2000, Microsoft) を用い、危険率 5% 未満 ($P < 0.05$) を有意とした。

II. 結 果

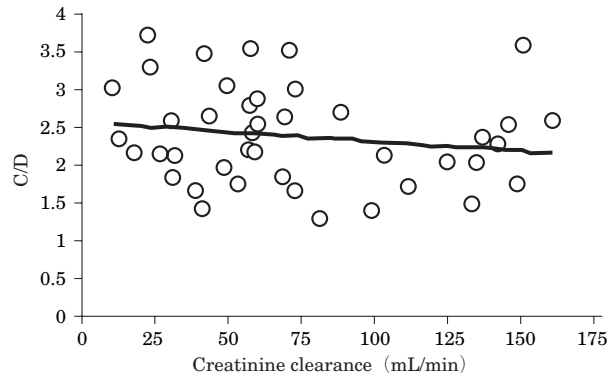
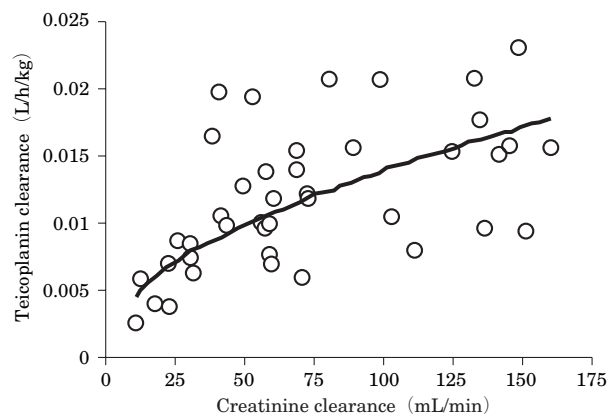
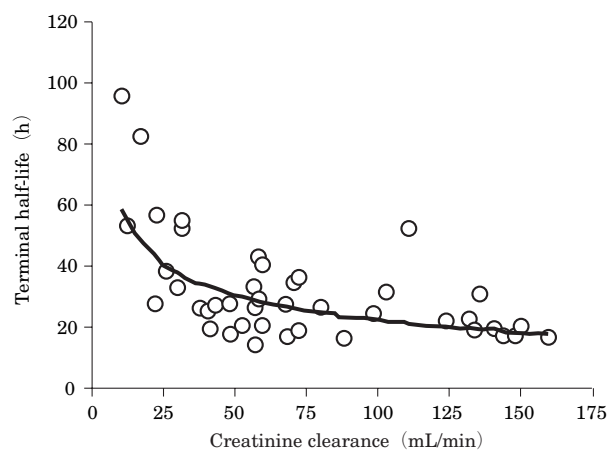
1. 薬物動態解析結果

対象 42 例の患者背景および算出した体内動態パラメータを Table 1 に示した。

Ccr とみかけの分布容積 (Vd), C/D, TEIC クリアランス (CL), 消失半減期 ($t_{1/2}$) の関係を Figs. 1~4 に示した。Vd および C/D は Ccr の変動に関係なくほぼ一定であったが、Ccr の低下にともない $t_{1/2}$ の上昇、CL の減少が認められた。また Ccr 40 mL/min 以下では $t_{1/2}$ との相関性は高いが 40 mL/min 以上では相関性が認められなかった (Figs. 5, 6)。

2. 臨床検査値との関係

臨床検査値との関係に関しては投与前において AST が 100 以上の患者を対象から除外した。すなわち全対象 42 例より 5 例を除外した 37 例を対象として検討し

Fig. 2. Creatinine clearance and C/D.
C/D, (serum teicoplanin peak concentration - trough concentration) / (dose/body weight)
 $Y = -2.58 \times 10^{-3} X + 2.55$, $N = 42$, $R^2 = 0.0299$ Fig. 3. Creatinine clearance and teicoplanin clearance.
 $Y = 0.0013 X^{0.507} + 2.55$, $N = 42$, $R^2 = 0.474$ Fig. 4. Creatinine clearance and terminal half-life.
 $Y = 162 X^{-0.422}$, $N = 42$, $R^2 = 0.423$

た。なお本研究対象 42 例において投与期間中顕著な肝機能、腎機能障害を認めた患者はなかった。

まず投与期間と臨床検査値との関係を調べるため、37 例を対象として投与前と投与後 (複数回モニタリング患者においては、経時的に得られた最終データを採用) の

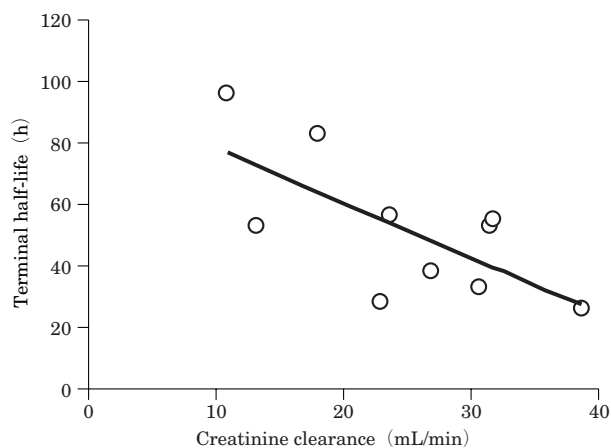


Fig. 5. Creatinine clearance (Ccr) and terminal half-life in patients with Ccr below 40 mL/min.
 $Y = -1.77 X + 96.0$, $R^2 = 0.478$

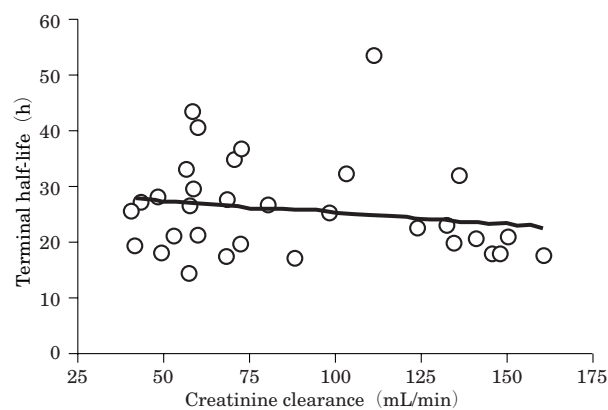


Fig. 6. Creatinine clearance (Ccr) and terminal half-life in patients with Ccr above 40 mL/min.
 $Y = -0.0427 X + 29.7$, $N = 42$, $R^2 = 0.352$

Table 2. Clinical laboratory data before and after administration of teicoplanin

	Before	After	Normal range	P
AST	32.0 ± 17.3	38.3 ± 19.3	0 - 40	< 0.01
ALT	27.0 ± 19.1	38.8 ± 24.4	0 - 35	< 0.01
Scr	1.14 ± 0.76	1.15 ± 0.83	0.7 - 1.3	NS

N = 37, Data are mean values ± standard deviation.

AST: aspartate aminotransferase

ALT: alanine aminotransferase

Scr: serum creatinine (mg/mL)

Period of dose: 19.1 ± 10.0 days

Serum trough concentration: 19.6 ± 11.6 µg/mL

Serum peak concentration: 34.5 ± 12.9 µg/mL

臨床検査値の比較を Table 2 に示した。平均投与期間は 19.1 ± 10.0 日で、その時の血清中トラフおよびピーク濃度はそれぞれ 19.6 ± 11.6 µg/mL および 34.3 ± 12.9 µg/mL であった。投与前後において Scr に関しては変化が認められなかったが AST, ALT は投与後の方が高いことが認められた。なお本 37 例においてはトラフおよび

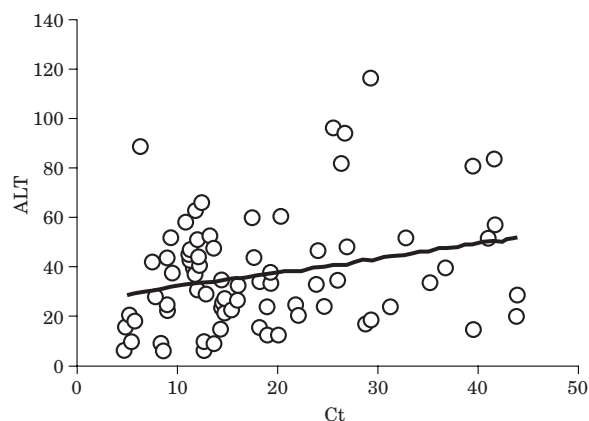


Fig. 7. Serum trough teicoplanin concentration (Ct) and alanine aminotransferase (ALT).
 $Y = 0.591 X + 26.3$, $R^2 = 0.0719$, $P = 0.018$

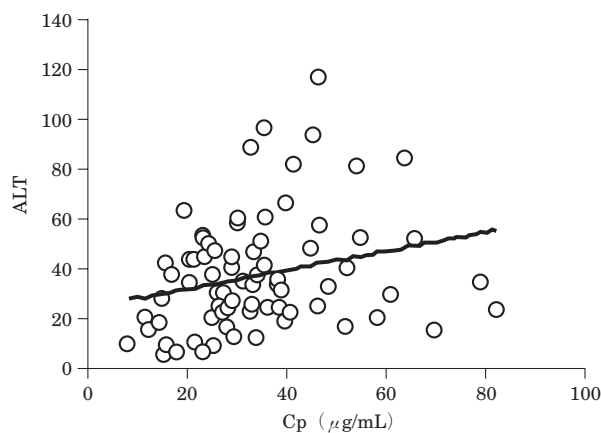


Fig. 8. Serum peak teicoplanin concentration (Cp) and alanine aminotransferase (ALT).
 $Y = 0.382 X + 24.4$, $R^2 = 0.066$, $P = 0.026$

ピーク濃度と AST, ALT との間にはすべて有意な相関関係が認められなかった。

次に血清中濃度と臨床検査値の関係を検討するべく、37 例 78 ポイントにて解析した。血清中トラフおよびピーク濃度と AST および Scr 間では相関性が認められなかったが、ALT との間では相関性がないとは言えなかった (トラフ濃度では $R^2 = 0.0719$, $P = 0.018$, ピーク濃度では $R^2 = 0.0636$, $P = 0.026$) (Figs. 7, 8)。

III. 考 察

1. 薬物動態

TEIC は腎排泄型薬物であるため腎機能に応じた投与が求められる。そこで腎機能としての Ccr と TEIC の体内動態との関係を検討した。Table 1 および Figs. 1, 2 に示すように Vd および C/D ともに腎機能に影響を受けずほぼ一定であることが認められた。すなわち投与量あたりの血清中濃度上昇率は腎機能に影響を受けずほぼ一定であることが認められた。TEIC の有効血中濃度

は 10~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上と報告されている⁵⁻⁷⁾。Fig. 2 より求められる $C/D=2.5$ に TEIC の有効血中濃度として 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を代入すれば、投与量として 4 mg/kg 以上の投与量が必要と考えられる。外国での報告では Vd は 0.69 L/kg という報告¹⁾や 0.9~1.6 L/kg という報告⁸⁾がある。また標準的な投与量として 1 回 6 mg/kg で最初の 3 回は 12 時間ごと、4 回目からは 1 日 1 回の投与で有効血中濃度として 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を維持できると報告されている^{1,8)}。本結果は外国での報告と比較して低い結果となった。成人における標準的な投与量と考えた場合、体重 65 kg の患者では 1 回 260 mg 以上の投与量が必要であり、400 mg を投与した場合、約 15.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 上昇することが示唆される。

一方 Ccr と $t_{1/2}$ および CL の関係は必ずしも直線関係ではなく、たとえば、 $t_{1/2}$ に関しては Ccr が 40 mL/min 以上ではほぼ一定であったが、40 mL/min 以下では Ccr の減少に伴い顕著に $t_{1/2}$ が延長することが認められた。投与間隔は $t_{1/2}$ に依存することを考慮すれば、腎機能低下患者においては顕著に $t_{1/2}$ が大きくなり $t_{1/2}$ に応じた投与間隔の設定が示唆される。しかし 40 mL/min 以上であれば $t_{1/2}$ はほぼ一定であること、および約 30 時間であることを考慮すればたとえば体重 65 kg の成人を対象とした場合、400 mg 1 日 1 回投与でトラフ濃度約 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、ピーク濃度が約 35 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と予測できる。したがって通常成人にて腎機能低下患者でなければ 1 日 1 回 400 mg 投与で、トラフ濃度が有効濃度を維持でき、かつピーク濃度が異常に上昇する可能性が低いと考えられる。

2. 臨床検査値との関係

VCM, TEIC とともに腎排泄型薬物であるが、前者は腎機能あるいは第 8 脳神経障害などにおよぼす影響が大きく、後者は腎機能および第 8 脳神経障害におよぼす影響は非常に小さいが肝機能に影響をおよぼす場合があることが報告されている³⁾。そこで TEIC 投与による腎および肝機能におよぼす影響を調べた。一般に薬物による副作用は薬物の血中濃度とその時間が関係することが知られている。Table 2 より投与期間平均 3 週間における前後の比較では Scr にはまったく影響を与えないことが示唆された。また肝機能として AST, ALT は投与前に比べて有意に上昇するが、程度としては非常に小さく顕著な上昇は認められなかった。また今回の対象すべてにおいて肝機能異常が現れた症例は認められなかった。

したがって TEIC 投与により腎機能および肝機能に与える影響は非常に小さいことが示唆された。

一方 Figs. 7, 8 における、37 例 78 点によるトラフおよびピーク濃度と ALT 間の関係より血中濃度上昇時では ALT が上昇する可能性が示唆されたが、本研究のピーク濃度は $31.9 \pm 13.3 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、また Table 2 の結果をも考慮すれば本研究程度の血中濃度であれば肝機能に与える影響が小さいことが示唆される。しかし血中濃度が高くなる場合においては副作用、特に肝機能におよぼす影響に注意を払う必要性が示唆された。本研究においてはピーク濃度として顕著な上昇を示した症例が少なかったため、より高濃度における臨床検査値におよぼす影響の検討が今後の課題である。また今後はより多数例における検討が必要である。

以上の結果 TEIC の投与指針として、腎機能低下患者でなければ成人においては 1 日 1 回 400 mg の投与で有効血中濃度域が維持でき、かつ副作用が出現する可能性が小さいことが示唆された。今後は血中濃度が高い症例における肝機能障害におよぼす影響およびより大多数における検証が期待される。

文 献

- 1) Rowland M: Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. Clin Pharmacokinet 18: 184~209, 1990
- 2) Wood M J: The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. J Antimicrob Chemother 37: 209~222, 1996
- 3) Lewis P, Garzud J J, Parenti F: A multicentre open clinical trial of teicoplanin in infections caused by gram-positive bacteria. J Antimicrob Chemother 21 (Suppl. A): 61~67, 1988
- 4) Cockcroft D W, Gault M H: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 16: 34~41, 1976
- 5) Mainardi J L, Shlaes D M, Goering R V, et al.: Decreased teicoplanin susceptibility of methicillin-resistant strains of Staphylococcus aureus. J Infect Dis 171: 1646~1650, 1995
- 6) 伊藤 章, 小田切繁樹, 住友みどり, 他: 黄色ブドウ球菌によると思われる呼吸器感染症に対する Teicoplanin の臨床用量設定に関する検討。Chemotherapy 41 (S-2): 126~133, 1993
- 7) 戸塚恭一: Teicoplanin の臨床例における血中濃度の検討。Chemotherapy 41 (S-2): 110~114, 1993
- 8) Wilson A P: Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. Clin Pharmacokinet 39: 167~183, 2000

Evaluation of pharmacokinetics and side effects of teicoplanin in treating patients with MRSA infection

Kazuyuki Ueno¹⁾, Hideko Hashimoto¹⁾, Megumi Ikura¹⁾,
Hironori Yoshimura²⁾ and Kotarou Mitsutake²⁾

¹⁾Department of Pharmacy and ²⁾Clinical Laboratory Medicine, National Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565, Japan

To evaluate the effects of renal function on teicoplanin pharmacokinetics and side effects, we studied correlations between creatinine clearance (Ccr) and pharmacokinetic parameters and between serum teicoplanin concentrations and the renal and hepatic functions in 42 inpatients who received teicoplanin therapy for MRSA infection. No correlation was observed between Ccr and distribution volume. Although no good correlation was observed between Ccr and terminal half-life in patients whose Ccr exceeded 40 mL/min, a good negative correlation was observed between the 2 parameters in patients whose Ccr was below 40 mL/min. No correlation was observed between serum teicoplanin concentration and serum creatinine and serum aspartate aminotransferase. A slight correlation was observed between concentration and serum alanine aminotransferase. These results suggest that efficacy and a safe therapeutic range is maintainable by administration of 400 mg once a day of teicoplanin in patients whose Ccr exceeds 40 mL/min, but the concentration must be carefully monitored in patients whose Ccr exceeds 40 mL/min, but the concentration must be carefully monitored in patients whose Ccr is below 40 mL/min. Although renal function is not affected by teicoplanin administration, hepatic function may be adversely affected.