

【短 報】

小児における teicoplanin の 4 回負荷投与法の評価

片岡 達夫・富田 隆志・埜越 崇範・佐伯 康之・木村 康浩・木平 健治

広島大学病院薬剤部*

(平成 26 年 4 月 18 日受付・平成 26 年 12 月 1 日受理)

Teicoplanin (TEIC) は有効血中濃度の早期確保のため負荷投与が行われるが、小児での妥当な負荷投与法に関する報告は少ない。2008 年から 2013 年までに広島大学病院 (当院) 入院下で TEIC 投与を受けた小児 (0~15 歳) のうち、投与開始翌日までに 3~4 回の投与を受け、1 回投与量の変更なく投与 4~5 日目の投与前に初回血中濃度測定を行った 24 例を対象とし、TEIC 開始日から翌日までの投与回数の違いによる血中濃度への影響および安全性について評価した。4 回投与群 (n=8) と 3 回投与群 (n=16) では、1 回投与量に群間差はなかったが (9.7 ± 1.3 mg/kg vs 10.3 ± 1.5 mg/kg, $p=0.273$)、4~5 日目の投与前血中濃度が $10 \mu\text{g/mL}$ に到達した割合が 4 回投与群で有意に高かった (87.5% vs 37.5% , $p=0.027$)。 $15 \mu\text{g/mL}$ に到達した割合には差がなかった (37.5% vs 31.3% , $p=0.779$)。肝機能障害は両群で既報よりも頻度が高かったものの群間差はなく、腎機能障害例はなかった。血中濃度と 1 回投与量、TEIC 開始時の ALB、血清 Cr、eGFR には特に有意な相関はみられなかった。小児の TEIC の標準的負荷投与 (10 mg/kg 3 回) は有効濃度確保の観点から不十分で、負荷投与を 4 回に増やすことの有用性が示された。目標濃度を $15 \mu\text{g/mL}$ 以上とした場合は未だ用量不足であり、より高用量での投与設計について検討が必要と考えられる。

Key words: teicoplanin, pediatric, therapeutic drug monitoring, loading dose

Teicoplanin (TEIC) の抗菌力は時間依存的であり、有効性の確保には一定以上の血中濃度を維持することが重要とされている。十分な臨床効果を得るためにはトラフ濃度 $10 \mu\text{g/mL}$ 以上を維持することが必要とされており、 $15 \mu\text{g/mL}$ 以上の確保が推奨されていることも多い¹⁾。TEIC は半減期が長いため、速やかに有効濃度を確保するために初期の負荷投与が不可欠である。日本化学療法学会と日本 TDM 学会で策定された抗菌薬 TDM ガイドラインでは、小児での推奨用量は添付文書と同様に負荷投与として 10 mg/kg を 12 時間ごとに 3 回投与することとされている²⁾。成人ではより早期にトラフ濃度を有効域に到達させるため、高用量負荷投与の検討が数多くなされているが¹⁾、小児での負荷投与における高用量投与についての報告はほとんどないのが現状である。

小児において TEIC の血中濃度を速やかに治療域に到達させる目的で、TEIC 開始日とその翌日にかけて 10 mg/kg の負荷投与を 4 回投与した症例を経験しており、今回、その妥当性の評価のため、負荷投与実施後の TEIC トラフ濃度と安全性について、3 回負荷投与例との比較を後方視的に行った。なお、本研究は広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認を受け、広島大学疫学研究に関する規則に則って行った。

2008 年から 2013 年までに当院に入院し、TEIC の投与を受けて、血中濃度測定が実施された 0~15 歳の患者のなかから、以下の条件に合う症例を抽出した。

- TEIC を投与開始日から翌日までの間に 12 時間ごとに 3~4 回投与された
- 初回血中濃度測定 (トラフ濃度) を 4~5 日目の投与前に行った
- 初回血中濃度測定まで TEIC の 1 回投与量に変更がない

条件に一致した 24 例 (Table 1) を、TEIC 投与開始日から翌日までに 3 回負荷投与を行った症例 (3 回群) と、4 回負荷投与を行った症例 (4 回群) に分けて評価を行った。なお、造血幹細胞移植あるいは化学療法前後の発熱に対して使用した症例が半数以上であり、3 回群では 4 回群と比べて血清アルブミン (ALB) が有意に低かった (3.0 ± 0.5 g/dL vs 3.6 ± 0.5 g/dL, $p=0.007$, Student's t-test)。

3 回群と 4 回群において、投与開始 4~5 日目に測定された初回 TEIC トラフ濃度はそれぞれ $11.2 \pm 5.5 \mu\text{g/mL}$ 、 $13.8 \pm 3.7 \mu\text{g/mL}$ (平均値 \pm SD) であり、 $10 \mu\text{g/mL}$ に到達した割合は 4 回群が有意に 3 回群を上回った (87.5% (7/8) vs 37.5% (6/16), $p=0.027$, Fisher の正

*広島県広島市南区霞 1-2-3

Table 1. Patient characteristics

Parameters	3 times loading (n)	4 times loading (n)	p value
Male : Female	13 : 3 (16)	5 : 3 (8)	
Age (yr)	5.1 (0.6-12) (16)	7.1 (0.5-15) (8)	0.363
Body weight (kg)	19.2 ± 11.1 (16)	24.3 ± 24.0 (8)	0.582
Serum Cr (mg/dL)	0.26 ± 0.09 (16)	0.27 ± 0.16 (7)	0.906
Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m ²)	122.9 ± 30.9 (16)	148.2 ± 34.8 (6)	0.156
Serum albumin (g/dL)	3.0 ± 0.5 (15)	3.6 ± 0.5 (7)	0.009
GOT (IU/L)	38.2 ± 40.0 (16)	29.1 ± 23.9 (7)	0.532
GPT (IU/L)	42.8 ± 62.8 (16)	49.4 ± 52.4 (7)	0.795
Dose (mg/kg/time)	10.3 ± 1.5 (16)	9.7 ± 1.3 (8)	0.273

正確率検定), 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に到達した割合には差がなかった (37.5% (3/8) vs 31.3% (5/16), $p=0.779$, Fisher の正確率検定)。

今回の検討では, TEIC の 1 回投与量は両群ともに添付文書用量の 10 mg/kg 付近であった (Table 1)。3 回群では半数以上で 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に到達しておらず, 添付文書の用量である 10 mg/kg, 12 時間ごと 3 回投与では, 投与開始 4~5 日で有効濃度を確保することは困難であることが示された。TEIC の血中濃度の不足は治療失敗に繋がることが報告されており, この結果は大きな問題である。一方で, 4 回群では, 1 例を除き初回のトラフ濃度が 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に到達しており, TEIC の有効性を確保するには, 少なくとも 4 回負荷投与を考慮したほうがよいと考えられる。15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を目標とした場合には, さらに高用量の負荷投与が必要であることが示唆された。Ito らは, 小児患者において, 22.4 mg/kg/day を超える TEIC 負荷投与を実施した患者群において, 48~72 時間に採取されたトラフ濃度が中央値 17.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったことを報告している³⁾。この報告では詳細な投与スケジュールが明確でないが, 初期用量の増量が有益であることは共通した結果と考えられる。

成人では ALB 低下時には TEIC クリアランスが増加することが報告されている⁴⁾。Yano らの報告に基づき⁵⁾, ALB で補正した推定遊離 TEIC 濃度 (TEIC_{free}) についても検討を行ったが, TEIC_{free} についても両群間に有意な差はなかった (1.71 ± 0.85 $\mu\text{g}/\text{mL}$ vs 1.93 ± 0.38 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (平均値 ± SD), $p=0.513$, Student's t-test)。小児の TEIC のクリアランスには ALB が共変量として有意にはならなかったという報告があるが⁶⁾, ALB の群間差が TEIC の血中濃度に影響を与えた可能性は否定できない。

次に, 安全性の評価として, TEIC 投与期間の肝機能障害および腎機能障害の発現頻度の比較を行った。肝機能障害の定義は, GOT および GPT のどちらかが当院の基準値上限 (GOT 33 IU/L, GPT 42 IU/L) を超えたもの, あるいは TEIC 投与前の時点で基準値を超えていた場合はその値から 2 倍以上に上昇したもの, 腎機能障害の定義は, 血清 Cr (SCr) が TEIC 投与前から 0.3 mg/dL 以上あるいは 1.5 倍以上に上昇したものとした⁷⁾。4 回群

の 1 例について TEIC 投与後の検査値がなかったため発現頻度の検討からは除外した。3 回群と 4 回群の群間で肝機能障害の発現頻度に有意な差はなく (53.8% (7/13) vs 42.9% (3/7), $p=0.663$, Fisher の正確率検定), 両群ともに腎機能障害発現は認めなかった。

両群ともに肝機能障害の発現頻度は添付文書記載等の既報と比較して高めであった。今回の検討を行った症例には, 造血幹細胞移植や化学療法を受けた小児が含まれており, 肝機能障害を起こしやすい背景が存在していた可能性がある。腎機能障害は生じておらず, 全体的に 4 回負荷投与は 3 回負荷投与と比べて安全面で差は認められないと考えられた。

また, TEIC 投与前に以下の検査値すべてを測定した 3 回群 15 例, 4 回群 6 例を対象に, 投与開始 4~5 日目の TEIC トラフ濃度および TEIC_{free} と以下の各項目との相関を検証した; 体重あたりの 1 回投与量 (mg/kg), TEIC 投与開始時点の SCr, 推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR, SCr を補正した Schwartz 式より算出), ALB。相関関係の検討にはスピアマンの順位相関係数の検定を用いた。なお, Schwartz の式については以下のものを用いた。

$$eGFR = K \times \text{身長} \div (\text{SCr} + 0.2)$$

$$K = 0.33 \text{ (2 歳未満の早産児)}, K = 0.45 \text{ (2 歳未満)},$$

$$K = 0.55 \text{ (2~12 歳の男女, 12 歳以上の女子)}, K = 0.7 \text{ (12 歳以上の男子)}$$

TEIC トラフ濃度と各検討項目に相関は認められず, TEIC_{free} では, 4 回群で 1 回投与量との相関が認められた (Fig. 1)。TEIC の負荷投与量が多いとトラフ濃度が高かったと報告されているが³⁾, 今回の検討では TEIC トラフ濃度と 1 回投与量に相関は認められず, 4 回群の TEIC_{free} においてのみ相関が認められた。Ito らの報告とは条件が異なるため単純な比較は難しいが, 今回の検討症例では TEIC の投与量が症例間でほとんど差がなかったことも, 投与量と血中濃度に相関が認められなかったことに影響していると考えられる。TEIC の負荷投与は腎機能が悪い場合でも一般的には減量は不要とされており⁸⁾, 今回腎機能低下患者は含まれていないが, 3 回群, 4 回群ともに SCr, eGFR において相関は認められなかつ

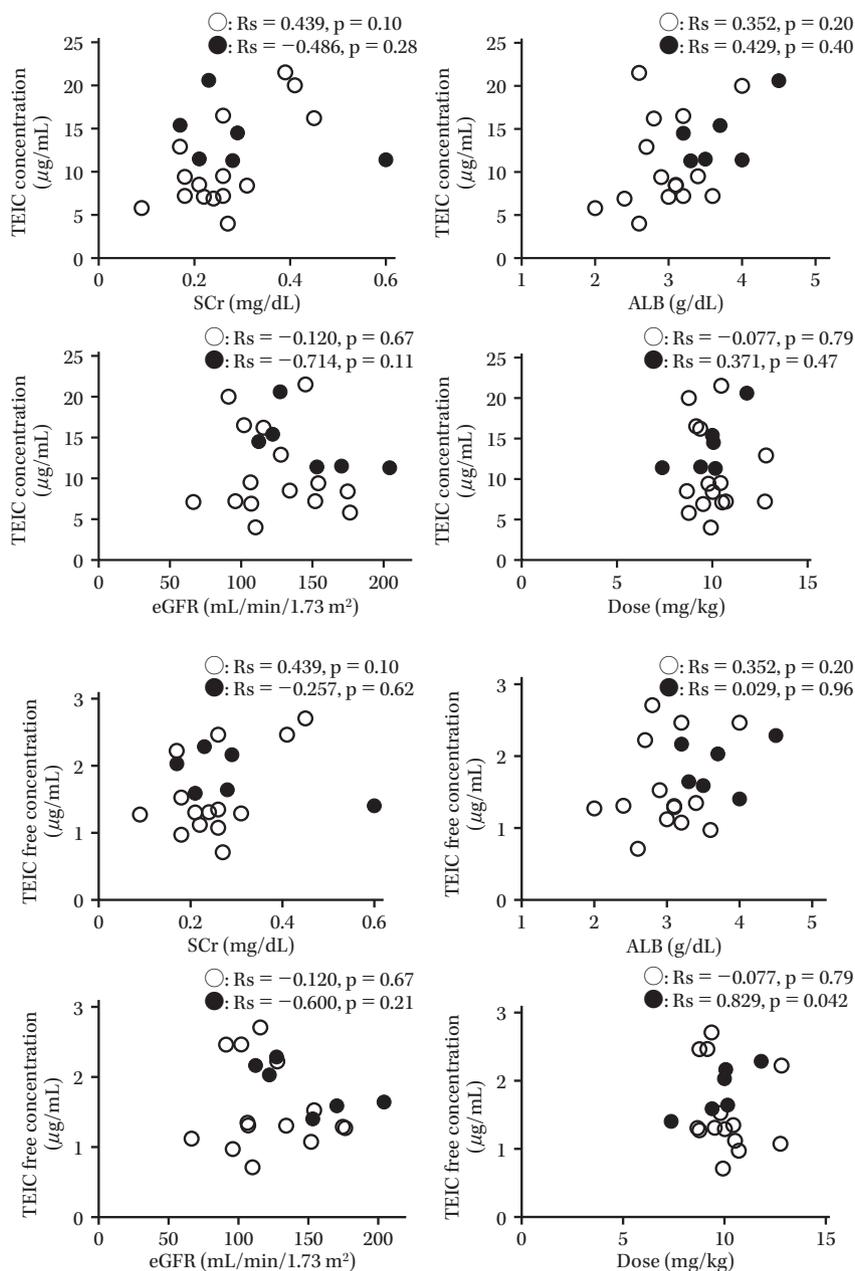


Fig. 1. Relationship between teicoplanin (TEIC) or free TEIC serum trough concentration and patient characteristics before administration of TEIC.

Each symbol indicates; 3 times loading group (○), and 4 times loading group (●).

SCr: serum Cr, ALB: albumin, eGFR: estimated glomerular filtration rate

た。以上、今回の検討で用いた検査値等には、負荷投与後の TEIC のトラフ濃度に影響を与える因子は見いだせなかった。

今回、小児、特に造血幹細胞移植や化学療法を受けた患児における TEIC 投与において、負荷投与として投与開始 2 日間に 4 回の投与を行うことの有用性が示された。目標濃度を 15 μg/mL 以上とした場合は未だ用量は不足しており、より高用量での投与設計について、肝障害をはじめとする副作用の観察を含めた検討が必要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichki K, Wada Y, Tsuchida T, et al: Evaluation of teicoplanin dosing designs to achieve a new target trough concentration. *J Infect Chemother* 2012; 18: 296-302
- 2) 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会, 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会—抗菌薬領域—編: 抗菌薬 TDM ガイドライン, 日本化学療法学会, 日本 TDM 学会, 東京, 2012
- 3) Ito H, Shime N, Kosaka T: Pharmacokinetics of gly-

- copeptide antibiotics in children. *J Infect Chemother* 2013; 19: 352-5
- 4) 中山貴美子, 源馬 均, 貝原徳紀, 丹羽俊朗: 成人における teicoplanin の母集団薬物解析。日化療会誌 2006; 54: 1-6
 - 5) Yano R, Nakamura T, Tsukamoto H, Igarashi T, Goto N, Wakiya Y, et al: Variability in teicoplanin protein binding and its prediction using serum albumin concentrations. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 399-403
 - 6) 小林昌宏, 有馬三佐代, 木村利美, 石井正浩, 矢後和夫, 砂川慶介: 小児における teicoplanin の母集団薬物動態解析。日化療会誌 2007; 55: 17-22
 - 7) Bagga A, Bakkaloglu A, Devarajan P, Mehta R L, Kellum J A, Shah S V, et al: Improving outcomes from acute kidney injury: report of an initiative. *Pediatr Nephrol* 2007; 10: 1655-8
 - 8) Mercatello A, Jaber K, Hillaire-Buys D, Coronel B, Berland J, Despaux E: Concentration of teicoplanin in the serum of adults with end stage chronic renal failure undergoing treatment for infection. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 1017-21

Four times loading dose of teicoplanin achieves an effective serum concentration in pediatric cases

Tatsuo Kataoka, Takashi Tomita, Takanori Taogoshi,
Yasuyuki Saeki, Yasuhiro Kimura and Kenji Kihira

Department of Pharmacy, Hiroshima University Hospital, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima, Japan

The initial loading dose of teicoplanin (TEIC) to achieve an effective serum concentration has been recommended. However, only a few studies have examined this loading dose in pediatric cases. In the present study, we retrospectively investigated the relationship between the initial TEIC dosage and the trough serum concentration or safety in pediatric in-patients at Hiroshima University Hospital from 2008 to 2013. We examined 24 patients under 15 years of age who received 3 or 4 doses of TEIC during the first two days and in whom the TEIC dose did not change until the first assessment of the trough concentration of TEIC on the fourth and fifth day. The proportion of patients who achieved an initial TEIC trough concentration of $\geq 10 \mu\text{g/mL}$ was significantly different between the patients who received 3 and 4 loading doses (37.5% vs 87.5%, $p = 0.027$). However, the difference of that of $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ was not significant (31.3% vs 37.5%, $p = 0.779$). In the safety analysis, hepatic side effects were observed frequently in both the groups, although no significant difference was noted between the groups; no renal side effects were observed in either group. The TEIC trough concentration was not correlated with the TEIC dose or laboratory data (ALB, the serum Cr level or estimated glomerular filtration rate). In the present study, we showed that the standard TEIC dosing regimen (three doses of 10 mg/kg every 12 h) was not sufficient to achieve an effective serum concentration. The administration of 4 loading doses appeared to be appropriate to achieve an effective serum concentration. However, additional studies are required to clarify the dosing regimen needed to achieve a concentration of $15 \mu\text{g/mL}$ for more effective treatment.