

小児患者におけるテイコプラニン血中トラフ濃度 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上での安全性と負荷投与後の トラフ濃度に対する影響因子の検討

広中 梨沙¹⁾・小阪 直史¹⁾・家原 知子²⁾・四方 敬介¹⁾

¹⁾ 京都府立医科大学附属病院薬剤部*

²⁾ 同 小児科

受付日：2018年5月11日 受理日：2018年11月19日

テイコプラニン (TEIC) は広く臨床使用されるグリコペプチド系抗菌薬である。しかし、小児領域においてトラフ濃度 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上での安全性や最適な負荷投与方法に関する検証は未だ十分になされていない。そこで、小児患者におけるトラフ濃度 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上での安全性と、1回量 10 mg/kg を 12時間間隔で3回の負荷投与後にトラフ濃度 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上への到達率とその影響因子について検証した。

対象は、2012年1月から2017年3月に京都府立医科大学附属病院においてTEICが投与され、トラフ濃度の測定が実施された2歳以上15歳未満の患児とした。安全性評価では患児78例を対象に、TEICトラフ濃度の最高値が15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満 (低トラフ濃度群：LTG) と15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上 (高トラフ濃度群：HTG) の2群間での臨床検査値異常の発現率を比較した。負荷投与の検証では患児51例を対象に、10 mg/kg 負荷投与後における初回トラフ濃度 (TEIC開始日から3~5日目) の高トラフ濃度への到達率とその患者背景を含めた影響因子について調査した。

TEIC投与後からの臨床検査値異常は、LTG (29例) とHTG (49例) のそれぞれにおいて、Scr (両群に発現例なし)、AST (13.8% vs. 14.3%)、ALT (20.7% vs. 24.5%)、PLT (20.7% vs. 16.3%)、WBC (27.6% vs. 26.5%)、Hct (13.8% vs. 6.1%) であり、両群の発現率に有意な差を認めなかった。負荷投与例での検証では、トラフ濃度 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上への到達率は45% (23例) あり、未到達の要因となった予測因子は、年齢 [オッズ比 (OR) : 1.346 ; 95% 信頼区間 (CI) : 1.015~1.654 ; $P=0.005$] と好中球数 [OR : 1.349 ; 95% CI : 1.118~1.628 ; $P=0.002$] であった。

われわれの検討において、小児患者にTEICトラフ濃度を15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に設定することは、血液学的異常値発現の観点から安全であることが示唆された。また、早期にトラフ濃度を15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に到達させるためには、現在の1回量 10 mg/kg を 12時間間隔で3回の負荷投与では不十分であり、患児の年齢や発熱性好中球減少症などの病態を考慮した投与レジメンの個別化が求められる。

Key words: teicoplanin, therapeutic drug monitoring, adverse effect, child

はじめに

テイコプラニン (teicoplanin : TEIC) はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) を含むグラム陽性球菌に対して幅広い抗菌活性を有し、バンコマイ

シン (vancomycin : VCM) とともに広く臨床使用されているグリコペプチド系抗菌薬である¹⁾。TEICは、血漿蛋白結合率が90%以上と高く、終末相の半減期が46~56時間という薬物動態学的特徴を示し、速やかに血中濃度を上昇させるためには投与開

*京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465

始からの負荷投与が必須である^{2,3)}。特に小児期の薬物動態は生体機能の発達に伴い大きく変化することから、TEICによる治療を最適化するためには、治療的薬物モニタリング (TDM) が不可欠である^{4,5)}。TEICの臨床および細菌学的効果に関連する薬物動態学/薬力学理論 (pharmacokinetics/pharmacodynamics: PK/PD) のパラメータは、まだ確立されていない。しかし、臨床において TEIC トラフ濃度と治療効果や副作用発現率との関連が報告されていることから、トラフ濃度に基づいた投与量設定が一般的である⁶⁻⁹⁾。2016年に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、成人での TEIC の目標トラフ濃度は 15~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定することが推奨されている。また、重症例や感染性心内膜炎などの複雑感染症では、より良好な効果を得るために目標トラフ濃度を 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で維持することが推奨されている。一方、小児においては、15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上での安全性についてのエビデンスが乏しいことから、成人の目標値よりも低いトラフ濃度である 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上が推奨されている¹⁰⁾。小児患者におけるトラフ濃度 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上での安全性を確認することは、TEIC の有効性を確保するという観点からも重要である。

TEIC の添付文書では、通常、乳児、幼児または小児に対する初期負荷投与として、10 mg/kg を 12 時間間隔で 3 回の投与が推奨されているが、この用量でトラフ濃度 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に到達可能かについての検証は十分になされていない。特に小児では薬物クリアランスが高いことが知られており、TEIC においてもより高用量での投与レジメンが必要であると報告されている^{11,12)}。近年、敗血症等の重症感染症患者において、過大腎クリアランス (augmented renal clearance: ARC) による抗菌薬の血中濃度低下が報告されており^{13,14)}、VCM が投与された小児患者においても同様の現象が確認されている^{15,16)}。重症患者における ARC 発現の要因としては、年齢、敗血症、外傷や手術、熱傷、低アルブミン (albumin: Alb) 血症、血液悪性疾患が知られており¹³⁾、TEIC トラフ濃度と患者背景因子の関係を検証することは、TEIC 投与レジメンの最適化を図るうえで重要である。

今回、小児患者に対する TEIC トラフ濃度 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上での安全性について検証を行った。また、

添付文書にある負荷投与量 10 mg/kg を 12 時間間隔で 3 回の投与後におけるトラフ濃度 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上への到達率と患児の背景因子が与える影響についても検証した。

1. 方法

1. 対象患児

対象は、2012年1月から2017年3月に京都府立医科大学附属病院において TEIC が投与され、トラフ濃度測定が実施された 2 歳以上 15 歳未満の入院患児とした。症例を収集するにあたり、調査項目である TEIC 投与開始日と終了日の血液検査 [血清クレアチニン (serum creatinine: Scr), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase: AST), アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase: ALT), 白血球 (white blood cell: WBC) 数, 好中球 (neutrophil: Neut) 数, ヘモグロビン (hemoglobin) 値, ヘマトクリット (hematocrit: Hct) 値, 血小板 (platelet: PLT) 数, Alb 値] が未実施の症例、TEIC 投与期間が 3 日未満の症例については調査対象から除外した。なお、本調査は、京都府立医科大学医学倫理審査委員会の研究承認 (承認番号: ERB-C-726) を得て実施した。

2. 調査項目と評価

調査データの収集は、診療録 (電子カルテシステム) を用いて、患者背景 (年齢、性別、体重、原疾患)、TEIC 投与量・投与期間・投与期間中のトラフ濃度、血液検査値 (Scr, AST, ALT, WBC, Neut, Hemoglobin, Hct, PLT, Alb) について後方視的に収集した。

(1) トラフ濃度 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上における安全性評価

TEIC トラフ濃度 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上における安全性を評価するにあたり、TEIC 投与期間中のトラフ濃度の最高値が 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の症例群 (高トラフ濃度群: HTG) と、15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満の症例群 (低トラフ濃度群: LTG) に分け、臨床検査値の治療期間中での推移から、有害事象として腎機能障害、肝機能障害、骨髄抑制の発現割合を比較した。臨床検査値は、「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」¹⁷⁾に則り臨床検査値異常変動を判定した。

(2) 負荷投与後のトラフ濃度 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上への到達評価

負荷投与として 10 mg/kg を 12 時間間隔で 3 回

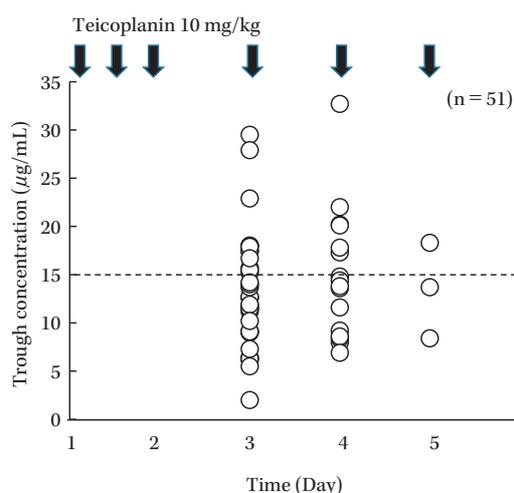


Fig. 1. Teicoplanin trough concentration 3 days after the loading dose administration.

の投与が行われ、投与開始日から3～5日目のトラフ（投与開始1時間以内）に検体が採取された患児（51例）を評価対象とした（Fig. 1）。なお、投与量は、患児の体重変動を考慮して±10%（9～11 mg/kg）を対象を含めた。C/D比 [C：負荷投与後の測定トラフ濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ），D：患児体重当たりの投与量（mg/kg）] が1.5以上の群と1.5未満の2群に分け、性別、年齢、身長、体重、血液検査値、TEIC投与開始日1週間以内における手術歴の有無、発熱性好中球減少症（febrile neutropenia：FN）発症の有無、原疾患を調査してTEICトラフ濃度に及ぼす影響因子について検討した。患児の原疾患は血液疾患（急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、再生不良性貧血、悪性リンパ腫、血球貪食症候群、先天性骨髄不全症候群）と先天性心疾患、固形腫瘍、その他に分類した。また、C/D比と腎クリアランスとの相関性についても検証した。腎クリアランスの指標としては、Scr（mg/dL）、推定クレアチニククリアランス [eCLcr（mL/min）]、推定糸球体濾過量 [eGFR（mg/min/1.73 m²）] を用いた。eGFRについては、日本小児腎臓病学会が策定した日本人小児のGFR推算式である5次式¹⁸⁾とSchwartz法¹⁹⁾にて算出した。

3. 統計処理

統計解析は、統計解析パッケージソフトのIBM® SPSS® Statistics ver.22（SPSS Inc., Chicago, IL, USA）を用いて実施した。連続変数に対する解析は、正規分布ではt検定、非正規分布ではMann-

WhitneyのU検定を用いた。カテゴリ変数に対する単変量解析は χ^2 検定で行った。相関分析はSpearmanの順位相関係数、要因解析には多重ロジスティック回帰分析（変数増加法・尤度比）を用いた。いずれも $P < 0.05$ を統計学的に有意とした。

III. 結果

1. トラフ濃度 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上における安全性の評価

解析対象とした78例の患児のうち、LTGは29例、HTGは49例であった。患児背景やTEICの投与量・投与期間、血液検査結果に有意な差はなかった（Table 1）。LTGとHTGにおける臨床検査値の異常値発現率は、それぞれScr値上昇（両群ともに発現例なし）、AST値上昇（13.8% vs. 14.3%）、ALT値上昇（20.7% vs. 24.5%）、PLT数減少（20.7% vs. 16.3%）、WBC数低下（27.6% vs. 26.5%）、Hct値低下（13.8% vs. 6.1%）と、いずれの項目においても両群間に有意な差を認めなかった（Table 2）。

2. 負荷投与後のトラフ濃度 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上への到達率と要因検証

TEIC負荷投与量 10 mg/kg を12時間間隔で3回投与された患児は51例あり、負荷投与後における初回トラフ濃度の検体は、投与開始から3日目：32例、4日目：16例、5日目：3例で採取された（Fig. 1）。負荷投与後のトラフ濃度が15 $\mu\text{g/mL}$ 以上へ到達していたのは全体の45%（23/51例）であり、特に血液悪性疾患を伴う患児においては26%（6/23例）しか達成しておらず有意（ $P=0.013$ ）に低い到達率を示した。C/D比と腎クリアランス相関性は、C/D比とScr： $r=0.372$ （ $P=0.007$ ）、C/D比とeGFR： $r=-0.184$ （ $P=0.195$ ）となり、Scrについては、C/D比との弱い相関を示した（Fig. 2）。また、FNの患児においては、68%（19/28例）と有意（ $P=0.04$ ）にC/D比が1.5未満を下回った（Table 3）。

C/D比1.5以上群と1.5未満群との比較において、それぞれWBC： 9.8 ± 9.8 vs. 3.7 ± 6.0 （ $P=0.026$ ）、Neut： 6.9 ± 7.7 vs. 1.8 ± 3.4 （ $P=0.007$ ）、Scr： 0.44 ± 0.41 vs. 0.25 ± 0.11 （ $P=0.003$ ）、eCLcr： 220.7 ± 148.6 vs. 281.8 ± 108.0 （ $P=0.037$ ）と、C/D比1.5未満群において有意に低値であった。C/D比を決定づける背景因子について多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、年齢 [オッズ比（OR）：1.346；95%信頼区間（CI）：1.015～1.654； $P=0.005$]、好

Table 1. Baseline patient characteristics

Characteristics	Trough concentration		P value
	≥15 μg/mL	<15 μg/mL	
N	49	29	
Sex, male	28	17	n.s
Age, yr	6.7 ± 4.1	5.6 ± 3.4	n.s
Weight, kg	20.1 ± 10.0	19.6 ± 10.6	n.s
Teicoplanin concentration, μg/mL	18.9 ± 5.8	13.3 ± 1.7	<0.001
Teicoplanin dose, mg/kg	10.6 ± 3.4	9.9 ± 0.5	n.s
Duration of teicoplanin administration, days	12.1 ± 9.0	8.8 ± 3.8	n.s
Baseline laboratory values			
AST, U/L	43 ± 63	42 ± 52	n.s
ALT, U/L	36 ± 34	57 ± 127	n.s
Scr, mg/dL	0.34 ± 0.30	0.29 ± 0.12	n.s
eGFR, mL/min/1.73 m ²	152.6 ± 73.7	142.2 ± 52.0	n.s
WBC × 1,000/μL	5.6 ± 5.3	4.3 ± 3.5	n.s
Hct (%)	28.8 ± 8.4	29.4 ± 8.5	n.s
PLT × 1,000/μL	137 ± 135	143 ± 164	n.s

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; Scr, serum creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate; WBC, white blood cell count; Hct, hematocrit; PLT, platelet count. Data are shown as means ± SD.

Table 2. Incidence of abnormal laboratory values in pediatric patients treated with teicoplanin by the teicoplanin trough concentrations

	Trough concentration		Odds Ratio	95% Confidence Interval	P value
	≥15 μg/mL [n (%)]	<15 μg/mL [n (%)]			
Scr	0 (0.0)	0 (0)			n.s
AST	7 (14.3)	4 (13.8)	1.042	0.277-3.917	n.s
ALT	12 (24.5)	6 (20.7)	1.243	0.410-3.771	n.s
PLT	8 (16.3)	6 (20.7)	0.748	0.231-2.423	n.s
WBC	13 (26.5)	8 (27.6)	0.948	0.338-2.661	n.s
Hct	3 (6.1)	4 (13.8)	0.408	0.084-1.967	n.s

Scr, serum creatinine; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; PLT, platelet count; WBC, white blood cell count; Hct, hematocrit. Data are shown as number (%).

中球数 [OR : 1.349 ; 95%CI : 1.118~1.628 ; P = 0.002] が独立因子であった (Table 3)。

III. 考察

小児患者における TEIC トラフ濃度を 15 μg/mL 以上と未満の群とで比較した結果、副作用発現率に違いはなく、成人での推奨トラフ濃度である 15 μg/mL 以上においても血液学的異常値発現の観点から安全に使用できることが明らかとなった。しかし、添付文書で推奨される負荷投与量 10 mg/kg を 12 時間間隔で 3 回の投与では、5 割程度しかトラフ濃度 15 μg/mL 以上に到達することができず、その要因としては低年齢と好中球数が独立したリスク因子であった。

コクランライブラリーによるシステマチック・レビューでは、TEIC と VCM における有効性・安全

性の比較において、TEIC は全有害事象発現率、腎毒性やレッドネック症候群が有意に少なく、効果は VCM に劣らないと報告されている²⁰⁾。また、わが国の報告においても、TEIC は VCM と比較して有効性に差はなく急性腎障害等の副作用発現率も低いとされる²¹⁾、小児患者における副作用発現率には差がないとの報告もある²²⁾。われわれの調査では、TEIC トラフ濃度 15 μg/mL 以上において腎機能障害を発現した症例は 1 例もなく、その安全性を裏づける結果となった。肝逸脱酵素の上昇は全体の 20% 程度で認めたが、TEIC 投与の中断にいたる症例はなかった。また、血球減少については、今回の調査対象となった約 5 割の症例が FN に対して投与されていたことから、TEIC 投与による血球減少の発現率はさらに低いと考えられる。以上のことから、

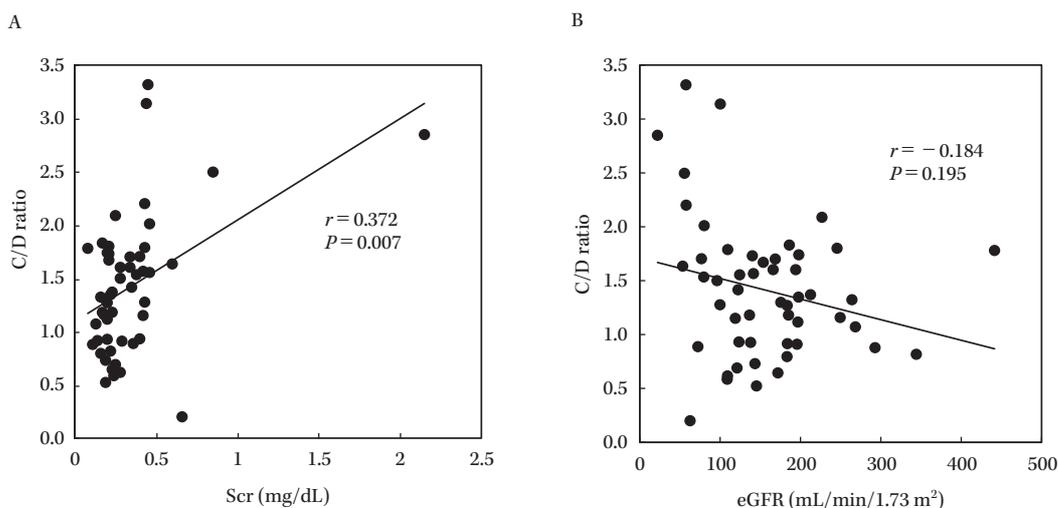


Fig. 2. Correlation at the loading dose administration between the (A) serum creatinine (Scr) and C/D ratio, and (B) eGFR and C/D ratio.

Table 3. Comparison of the clinical and epidemiological data in patients according to the teicoplanin trough concentration/dosage (C/D) ratio

	C/D ratio		Univariate analysis <i>P</i>	Multivariate analysis		
	≥1.5	<1.5		OR	95% CI	<i>P</i>
N	23	28				
Timing of the collected trough sample						
Day 3	14	18				
Day 4	8	8				
Day 5	1	2				
Sex, male	12	17	0.540			
Age, yr	7.4 ± 4.2	5.8 ± 3.7	0.176	1.346	1.015-1.654	0.005
Height, m	1.16 ± 0.28	1.10 ± 0.24	0.414			
Weight, kg	21.9 ± 11.8	19.4 ± 8.9	0.636			
WBC × 1,000/μL	9.8 ± 9.8	3.7 ± 6.0	0.026			
Neut × 1,000/μL	6.9 ± 7.7	1.8 ± 3.4	0.007	1.349	1.118-1.628	0.002
Hemoglobin, g/dL	10.4 ± 2.8	9.2 ± 2.3	0.110			
Hct (%)	30.8 ± 8.7	27.4 ± 7.0	0.145			
PLT × 1,000/μL	183.7 ± 163.1	122.0 ± 144.9	0.106			
Alb, g/dL	3.6 ± 0.8	3.5 ± 0.6	0.101			
Scr, mg/dL	0.44 ± 0.41	0.25 ± 0.11	0.003			
eCLcr, mL/min/1.73 m ²	220.7 ± 148.6	281.8 ± 108.0	0.037			
eGFR, mL/min/1.73 m ²	138.0 ± 89.8	171.6 ± 67.0	0.054			
Postoperative (1 week after)	1 (4.3)	1 (3.5)	0.887			
Febrile neutropenia	9 (39.1)	19 (67.9)	0.040			
Main underlying disease						
Hematologic malignancy	6 (26.1)	17 (60.7)	0.013			
Congenital heart disease	5 (21.7)	2 (7.1)	0.132			
Solid tumor	5 (21.7)	4 (14.3)	0.487			
Others	7 (30.4)	5 (17.9)	0.292			

C/D, teicoplanin trough concentration/dosage (mg/kg) ratio; WBC, white blood cell count; Neut, Neutrophil; Hct, hematocrit; PLT, platelet count; Alb, albumin; Scr, serum creatinine; eCLcr, estimated creatinine clearance; eGFR, estimated glomerular filtration rate; OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval. Data are shown as number (%), means ± SD.

TEIC トラフ濃度 15 μg/mL 以上での治療が推奨される小児重症感染症においても、安全な使用が可能

であると考えられる。

近年、早期に TEIC 血中濃度を治療濃度域へ到達

させるための負荷投与レジメンに関する検討がなされている。成人において負荷投与後に TEIC トラフ濃度 $15 \mu\text{g/mL}$ 以上に到達させるためには、投与開始 48 時間で $10\sim 12 \text{ mg/kg}$ を 12 時間間隔の投与²³⁾や、 $35\sim 40 \text{ mg/kg}$ の投与²⁴⁾等、これまでの用法用量では不十分であることが報告されている。また、小児においても負荷投与量 10 mg/kg を 12 時間間隔で 3 回の投与では、トラフ濃度 $15 \mu\text{g/mL}$ 以上に到達させるには不十分であることが報告されている^{25,26)}。われわれの検証においても、トラフ濃度 $15 \mu\text{g/mL}$ 以上に到達できていたのは約 5 割であった。Strenger らの報告では、負荷投与量 $10\sim 15 \text{ mg/kg}$ を 12 時間間隔で 3 回の投与においてトラフ濃度が $10 \mu\text{g/mL}$ と $20 \mu\text{g/mL}$ を下回ったのは、それぞれ 14%、73% であり、幼児 (1~6 歳未満) においては 25%、83% と、より顕著であったとしている²⁷⁾。これらのことから、早期に TEIC トラフ濃度を $15 \mu\text{g/mL}$ 以上へ到達させるためには、患児の体重だけでなく、低年齢も考慮した投与レジメンが必要であると考えらる。

抗菌薬の薬物動態を予測するには、年齢だけでなく、原疾患や病態の影響を考慮する必要がある。特に重症感染症患者での ARC 発現による抗菌薬の血中濃度低下が報告されており、その発現要因として、年齢、敗血症、外傷や手術、熱傷、低 Alb 血症、血液悪性疾患の存在が知られている^{13,14)}。血液悪性疾患では、抗がん剤による治療中に FN を発症することもあり、MRSA 等のメチシリン耐性グラム陽性球菌を標的とする際には、グリコペプチド系抗菌薬が経験的治療薬として推奨されている^{28,29)}。血液悪性疾患患者では、薬物クリアランスの増大によるグリコペプチド系抗菌薬の血中濃度低下が報告されている^{30~32)}。Byrne らは、成人の血液悪性疾患患者におけるメチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌 (MRCNS) によるカテーテル関連菌血症の検討において、治療成功群と失敗群のトラフ濃度は、それぞれ 19.6 ± 5.1 vs. $13.3 \pm 5.5 \mu\text{g/mL}$ ($P < 0.05$) であったことから、通常の TEIC 投与量では十分な血中濃度を得ることができず、これらの疾患群では個別化した負荷投与が必要と考察している³³⁾。Zhao らは、血液悪性疾患患児の薬物動態解析において、原疾患の治療での水分負荷による GFR の増大があるとして、負荷投与量は 1 カ月~2 歳の乳児では 18

mg/kg 、2~12 歳の小児では 14 mg/kg 、12~18 歳の青年期では 12 mg/kg の 1 回投与量が必要と考察している³⁴⁾。われわれの検証においても、血液悪性疾患の患児で負荷投与後にトラフ濃度 $15 \mu\text{g/mL}$ 以上へ到達できたのは 26% と有意に低く、さらにトラフ濃度 $15 \mu\text{g/mL}$ 未満となる独立因子は低年齢と好中球数であった。Hirai らは、ARC により VCM 血中濃度が治療濃度域を下回るリスク要因として、65 歳以下、脳外科手術、FN、 1.5 L/日 以上の輸液負荷を独立因子として示している¹⁵⁾。小児重症患者を対象とした母集団薬物動態解析では、ARC 発症のリスク要因として 7.9 歳以上と未満の群で、それぞれ 17%、4.6% と有意な差があり、VCM のクリアランスと改定 Schwartz 法、または Cockcroft-Gault 法との間には弱い相関 (Spearman $R^2=0.083$) を認めたとしている³⁵⁾。重症患者における ARC の判定には、日本人 eGFR 算出式が有用であったとする報告³⁶⁾や MDRD 式による eGFR や Cockcroft-Gault 法による eCLcr では不十分であるとして、蓄尿によるクレアチニン測定を推奨するという報告³⁷⁾、またシスタチン C を用いた Hoek 式による eCLcr が優れていたとの報告³⁸⁾があるが、未だ一定の見解が示されていない。われわれの調査においても、負荷投与後のトラフ濃度 $15 \mu\text{g/mL}$ 以上と未満群の間には、Scr では C/D 比との弱い相関を示し、加えて C/D 比 1.5 以上・未満群間比較において有意な差を認めしたが、eGFR や Schwartz 法による CLcr で有意な差を認めなかった。今後、重症感染時における腎機能評価方法の確立が望まれる。

本研究の限界は、第一に単施設での後方視的研究であることから、患者における原疾患等の背景因子に偏りがある可能性が考えられる。今後、多施設での前方視的研究における検証が望まれる。第二に安全性の判定が血液検査値のみであり、副作用としての皮疹や消化器症状等の身体所見が含まれていないことが挙げられる。他には、TEIC トラフ濃度が HTG の平均値において $19 \mu\text{g/mL}$ であったこと、治療期間中の TEIC トラフ濃度測定結果が 1 度でも $15 \mu\text{g/mL}$ 以上となったものを対象としたことから、より高濃度で維持された場合の安全性についても検証が必要である。また、投与期間の平均が 12 日間であり、感染性心内膜炎や骨髄炎など、1 カ月以上の治療期間を要する長期投与での安全性確認が求め

られる。

おわりに

本研究では、TEIC トラフ濃度 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に
おける安全性と負荷投与後のトラフ濃度 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$
以上への到達率とその影響因子について検討した。
成人と同様に小児においてもトラフ濃度 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$
以上での安全性が確認された。また、添付文書の用
法用量である負荷投与量 10 mg/kg を 12 時間間隔
で 3 回投与では、早期にトラフ濃度 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以
上を目指すには不十分であったことから、患児の年
齢や FN 等の背景因子を考慮した高用量負荷投与等、
投与レジメンの個別化が望まれる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) Wilson A P, Grüneberg R N, Neu H: A critical review of the dosage of teicoplanin in Europe and the USA. *Int J Antimicrob Agents* 1994; 4 (Suppl 1): 1-30
- 2) Assandri A, Bernareggi A: Binding of teicoplanin to Human Serum Albumin. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 33: 191-5
- 3) Pea F, Brollo L, Viale P, Pavan F, Furlanut M: Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 971-5
- 4) Routledge P A: Pharmacokinetics in children. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34 (Suppl A): 19-24
- 5) Ramos-Martín V, Paulus S, Siner S, Scott E, Padmore K, Newland P, et al: Population pharmacokinetics of teicoplanin in children. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 6920-7
- 6) Harding I, MacGowan A P, White L O, Darley E S, Reed V: Teicoplanin therapy for *Staphylococcus aureus* septicaemia: relationship between pre-dose serum concentrations and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 835-41
- 7) Gemmell C G, Edwards D I, Fraise A P, Gould F K, Ridgway G L, Warren R E, et al: Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 589-608
- 8) Matsumoto K, Kanazawa N, Ikawa K, Fukamizu T, Shigemi A, Yaji K, et al: Determination of teicoplanin trough concentration target and appropriate total dose during the first 3 days: a retrospective study in patients with MRSA infections. *J Infect Chemother* 2010; 16: 193-9
- 9) Kanazawa N, Matsumoto K, Ikawa K, Fukamizu T, Shigemi A, Yaji K, et al: An initial dosing method for teicoplanin based on the area under the serum concentration time curve required for MRSA eradication. *J Infect Chemother* 2011; 17: 297-300
- 10) 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 2016. *日化療会誌* 2016; 64: 387-477
- 11) Reed M D, Yamashita T S, Myers C M, Blumer J L: The pharmacokinetics of teicoplanin in infants and children. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 789-96
- 12) Sánchez A, López-Herce J, Cueto E, Carrillo A, Moral R: Teicoplanin pharmacokinetics in critically ill paediatric patients. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 407-9
- 13) Udy A A, Putt M T, Boots R J, Lipman J: ARC-augmented renal clearance. *Curr Pharm Biotechnol* 2011; 12: 2020-9
- 14) van den Anker J N, Knibbe C A J, Tibboel D: Augmented Renal Clearance in Critically Ill Pediatric Patients: Does It Impact the Outcome of Pharmacotherapy? *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18: 901-2
- 15) Hirai K, Ishii H, Shimoshikiryo T, Shimomura T, Tsuji D, Inoue K, et al: Augmented Renal Clearance in Patients With Febrile Neutropenia is Associated With Increased Risk for Subtherapeutic Concentrations of Vancomycin. *Ther Drug Monit* 2016; 38: 706-10
- 16) Lee B, Kim J, Park J D, Kang H M, Cho Y S, Kim K S: Predicting augmented renal clearance using estimated glomerular filtration rate in critically-ill children. *Clin Nephrol* 2017; 88: 148-55
- 17) 日本化学療法学会「小児科領域 抗菌薬感受性・臨床評価委員会」, 「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」作成委員会: 小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準. *日化療会誌* 2003; 51: 144-51
- 18) Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, et al: Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15: 694-9
- 19) Schwartz G L, Haycock G B, Edelmann C M, Spitzer A: A Simple Estimate of Glomerular Filtration Rate in Children Derived From Body Length and Plasma Creatinine. *Pediatrics* 1976; 58: 259-63
- 20) Cavalcanti A B, Goncalves A R, Almeida C S, Bugano D D, Silva E: Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 16: CD007022
- 21) 田久保慎吾, 竹末芳生, 高橋佳子, 中嶋一彦, 植田貴史, 木村 健: 高トラフ濃度に達した症例における腎障害発現に関する teicoplanin と vancomycin の比較検討. *日化療会誌* 2013; 61: 157-61
- 22) Svetitsky S, Leibovici L, Paul M: Comparative

- efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4069-79
- 23) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichki K, Wada Y, Komatsu M, et al: High-dose regimen to achieve novel target trough concentration in teicoplanin. *J Infect Chemother* 2014; 20: 43-7
- 24) Kato H, Hamada Y, Hagihara M, Hirai J, Nishiyama N, Koizumi Y, et al: Retrospective study of teicoplanin loading regimen that rapidly achieves target 15-30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ serum trough concentration. *J Infect Chemother* 2016; 22: 308-13
- 25) Ito H, Shime N, Kosaka T: Pharmacokinetics of glycopeptide antibiotics in children. *J Infect Chemother* 2013; 19: 352-5
- 26) Yamada T, Kubota T, Yonezawa M, Nishio H, Kanno S, Yano T, et al: Evaluation of Teicoplanin Trough Values After the Recommended Loading Dose in Children With Associated Safety Analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36: 398-400
- 27) Strenger V, Hofer N, Rödl S, Hönigl M, Raggam R, Seidel M G, et al: Age- and gender-related differences in teicoplanin levels in paediatric patients. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 2318-23
- 28) Freifeld A G, Bow E J, Sepkowitz K A, Boeckh M J, Ito J I, Mullen C A, et al: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-93
- 29) Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Gentile G, D'Antonio D, Liso V, et al: Effects of teicoplanin and those of vancomycin in initial empirical antibiotic regimen for febrile, neutropenic patients with hematologic malignancies. *Gimema Infection Program. Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2041-6
- 30) Buelga D S, del Mar Fernandez de Gatta M, Herrera E V, Dominguez-Gil A, García M J: Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4934-41
- 31) Lortholary O, Tod M, Rizzo N, Padoin C, Biard O, Casassus P, et al: Population pharmacokinetic study of teicoplanin in severely neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1242-7
- 32) Zhao W, Zhang D, Fakhoury M, Fahd M, Dumesne F, Storme T, et al: Population pharmacokinetics and dosing optimization of vancomycin in children with malignant hematological disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 3191-9
- 33) Byrne C J, Egan S, Fennell J P, O'Byrne P, Enright H, Deasy E, et al: Teicoplanin use in adult patients with haematological malignancy: Exploring relationships between dose, trough concentrations, efficacy and nephrotoxicity. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46: 406-12
- 34) Zhao W, Zhang D, Storme T, Baruchel A, Declèves X, Jacqz-Aigrain E: Population pharmacokinetics and dosing optimization of teicoplanin in children with malignant haematological disease. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80: 1197-207
- 35) Avedissian S N, Bradley E, Zhang D, Bradley J S, Nazer L H, Tran T M, et al: Augmented Renal Clearance Using Population-Based Pharmacokinetic Modeling in Critically Ill Pediatric Patients. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18: e388-94
- 36) Kawano Y, Morimoto S, Izutani Y, Muranishi K, Kaneyama H, Hoshino K, et al: Augmented renal clearance in Japanese intensive care unit patients: a prospective study. *J Intensive Care* 2016; 4: 62
- 37) Grootaert V, Willems L, Debaveye Y, Meyfroidt G, Spriet I: Augmented renal clearance in the critically ill: how to assess kidney function. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 952-9
- 38) Steinke T, Moritz S, Beck S, Gnewuch C, Kees M G: Estimation of creatinine clearance using plasma creatinine or cystatin C: a secondary analysis of two pharmacokinetic studies in surgical ICU patients. *BMC Anesthesiol* 2015; 15: 62

Safety analysis of teicoplanin trough concentrations of over 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$, and evaluation of the recommended loading dose regimen to rapidly achieve optimal concentrations in pediatric patients

Risa Hironaka¹⁾, Tadashi Kosaka¹⁾, Tomoko Iehara²⁾ and Keisuke Shikata¹⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, University Hospital Kyoto Prefectural University of Medicine, Kawaramachi-Hirokoji, Kamigyo-ku, Kyoto, Japan

²⁾ Department of Pediatrics, University Hospital Kyoto Prefectural University of Medicine

Teicoplanin (TEIC) is widely used for the treatment of gram-positive infections in pediatric patients. However, not enough is known about the optimal loading dose regimens and the safety and effectiveness of the target serum trough concentrations of $\geq 15 \mu\text{g}/\text{mL}$. The aims of this study were (i) to evaluate the safety of serum TEIC trough concentrations of $\geq 15 \mu\text{g}/\text{mL}$, (ii) to evaluate the serum TEIC levels after administration of the loading dose, and (iii) to investigate factors that cause serum TEIC concentrations to fluctuate in pediatric patients.

This retrospective study was conducted between January 2012 and March 2017. A total of 78 pediatric patients between 2 and 15 years of age with at least one serum TEIC concentration measurement were included in this study. The patients were divided by the serum TEIC concentrations into the low trough group ($< 15 \mu\text{g}/\text{mL}$; LTG) and high trough group ($\geq 15 \mu\text{g}/\text{mL}$; HTG).

The incidence of abnormal laboratory values in the LTG vs. HTG were as follows: serum creatinine (Scr; 0% vs. 0%), aspartate aminotransferase (AST; 13.8% vs. 14.3%), alanine aminotransferase (ALT; 20.7% vs. 24.5%), platelet count (PLT; 20.7% vs. 16.3%), white blood cell count (WBC; 27.6% vs. 26.5%), and hematocrit (Hct; 13.8% vs. 6.1%). The incidence of adverse reactions did not differ between the LTG and HTG.

In this study, the recommended TEIC loading dose yielded target serum concentrations of $\geq 15 \mu\text{g}/\text{mL}$ in 45% of all patients ($n=51$). In contrast, the target concentration was reached in only 26% of children with hematologic malignancies. Multivariate logistic regression revealed that the factors influencing the likelihood of achievement of the target TEIC levels were age [odds ratio (OR)=1.346; 95% confidence interval (CI): 1.015-1.654; $P=0.005$] and neutrophil count (OR=1.349; 95% CI: 1.118-1.628; $P=0.002$).

Our results suggest that it is possible to safely set the target trough concentrations at $\geq 15 \mu\text{g}/\text{mL}$ in pediatric patients. However, TEIC loading doses of 10 mg/kg were inadequate for rapidly achieving trough concentrations of $\geq 15 \mu\text{g}/\text{mL}$. Individualization of regimens taking into consideration the age and pathology (e.g., febrile neutropenia) is required.