

【臨床試験】

Teicoplanin の腎機能障害患者における市販後臨床試験成績

有効性および安全性に関する検討

長谷川 廣文¹⁾・青木 信樹²⁾¹⁾近畿大学医学部附属病院人工透析部*²⁾信楽園病院内科

(平成 17 年 9 月 12 日受付・平成 17 年 10 月 19 日受理)

腎機能障害を有する MRSA 感染症患者での teicoplanin(TEIC)の有効性と安全性の検討ならびに現在推奨されている「腎機能障害の程度別の投与方法」の妥当性を検討した。

23 例で検討し、判定不能の 3 例を除いた安全率は 80.0% (16/20 例)であった。有効率は、さらに判定不能の 2 例を除き 72.2% (13/18 例)であり、投与量別には 400 mg 群が 90.9% (10/11 例)、200 mg 群が 3/7 例であった。また、有効性の目安となる血中濃度トラフ値は、透析患者または Ccr 10 の患者群で、9 日目では他の群に比べて大きく低下していた。

Ccr > 10 の患者群での TEIC の投与間隔は妥当であり、また 1 回投与量は 400 mg が望ましいと思われた。透析患者または Ccr 10 の患者群では、投与間隔の再検討が必要と考えられた。

Key words: teicoplanin, renal dysfunction, dialysis, serum concentration, safety

Teicoplanin(TEIC:注射用タゴシッド[®])は 1970 年代はじめインドの土壌より発見された *Actinoplanes teichomyceticus* が産生する物質を分離・精製して得られたグリコペプチド系抗菌薬で、メチシリン・セフェム耐性の黄色ブドウ球菌: methicillin-cephem resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) をはじめとするグラム陽性菌に対し強い抗菌活性を有する。1988 年にフランス、イタリアで上市されたのをはじめとして現在世界 40 カ国以上の国々でグラム陽性菌に対する抗菌薬として販売されているが、わが国においては MRSA のみを適応菌種として 1998 年に承認された。

わが国において、MRSA 感染症に対して適応を有する注射薬は、アミノグリコシド系の arbekacin(ABK)、グリコペプチド系の vancomycin(VCM)および TEIC の 3 薬剤のみである。いずれの薬剤も腎排泄型であり、腎機能障害を有する患者では、排泄が遅延し高い血中濃度が持続する可能性があるため、投与量あるいは投与間隔を適切に調節する必要がある¹⁻³⁾。特にアミノグリコシド系である ABK については、腎障害のある患者および肝障害のある患者への投与はその障害を悪化させる可能性があることから原則禁忌と定められている¹⁾。また、Wood⁴⁾は VCM および TEIC の血清クレアチニン値の増加によって定義される腎毒性の発現率について Meta-analysis による比較を行い、VCM 10.7%(58/544 例)、TEIC 4.8%(28/585 例)と、VCM は TEIC に比べて有意に腎毒性発現率が高いことを報告しており、TEIC は抗 MRSA 薬 3 薬剤のなかで腎機能障害が少ない薬剤と位置づけられている。

TEIC は分布容積が腎機能障害の程度によらず一定であり、また腎機能障害患者の血中濃度のシミュレーションからも初日のローディングドーズ(1 回投与量を 1 日 2 回投与)を含む投与初期の用量調節は不要と考えられ⁵⁾、腎機能障害患者の使用法に関して 3 日目までは腎機能正常患者での投与方法と同様、4 日目以降より腎機能障害の程度に応じて投与間隔の調節または投与量を減量するように用法・用量が設定されている。しかし、この腎機能障害患者への投与方法は、おもに欧米で行われた試験の結果に基づくものである。

今回われわれは、多施設共同の市販後臨床試験として腎機能障害を有する MRSA 感染症患者での TEIC の有効性と安全性を検討するとともに、添付文書に記載されている腎機能障害の程度別の投与方法の日本人での検証も併せて行った。

I. 対象と方法

1. 対象

1999 年 11 月～2002 年 9 月までの間に、本試験に参加した 11 施設 12 診療科において、MRSA による感染症(敗血症、せつ・せつ腫症、癰、皮下膿瘍、膿皮症、手術創等の表在性二次感染、慢性気管支炎、肺炎、膿胸)患者でクレアチニンクリアランス(Ccr)が 60 mL/min 以下の腎機能障害を有する患者および透析患者を対象とした。

また、同意能力を有し、試験に先立ち文書による試験参加の同意が得られた患者を対象とした。なお、TEIC およびアミノグリコシド系抗菌薬、グリコペプチド系抗菌薬またはバンコマイシン類に対し過敏症の既往歴のあ

Table 1. Medication method according to grade of renal dysfunction

Degree of renal dysfunction	Initial administration (until the 3rd day)	After the day 4th*
40 < Ccr 60 mL/min	administer dosage equal to normal renal function patient	administer daily dosage every other day
10 < Ccr 40 mL/min		administer daily dosage every 3 days
Ccr 10 mL/min (patients of hemodialysis and peritoneal dialysis are included)		administer daily dosage every 5 days

* administer study drug in the 4th day

る患者、難聴のある患者、妊娠中、授乳中または妊娠している可能性のある患者、重篤な肝障害を有する患者、同種同効薬（ABK、VCM）を投与中の患者等は試験対象から除外した。

2. 投与方法

試験薬剤は、TEIC 200 mg(力価)を含有するバイアルを用いた。

投与方法は、投与4日目までは腎機能正常患者と同様、初日400 mg(力価)または800 mg(力価)を2回に分け、以後初日400 mg(力価)投与の場合は1日1回200 mg(力価)を、初日800 mg(力価)投与の場合は1日1回400 mg(力価)を30分以上かけて点滴静注し、投与5日目以降は1回量を変更せず腎機能障害の程度に応じて投与間隔を調節した(Table 1)。

3. 血中濃度モニタリング(TDM)

TEICの血中濃度と臨床効果との関連性を検討するため、投与2日目、3日目、4日目および次回投与日の投与開始前に血中濃度のトラフ値を測定し、また血中濃度のピーク値として投与4日目の投与終了2時間後の血中濃度を測定した。測定方法は、3 mLの血液を採取後、タゴシッドTDMキットIBLを用いFRIA(蛍光偏光免疫測定法)にて測定した。

4. 臨床効果

試験責任医師等が、本薬剤投与開始前と試験終了日または中止時の臨床症状の経過(最高体温)、臨床検査結果(白血球数、CRP)を比較して総合的に勘案し、「改善・治癒」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の4段階で判定した。このうち、判定不能を除いた症例における「改善・治癒」症例の占める割合を有効率とした。

5. 細菌学的効果

本薬剤投与開始前と試験終了日または中止時の細菌学的検査成績より、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」⁸⁾に基づき、「消失」、「推定消失」、「減少」、「一部消失」、「菌交代現象」、「菌交代症」、「存続」、「再出現」、「重複感染」、「判定不能」の10段階で判定した。このうち、判定不能を除いた症例における「消失」、「菌交代現象」、「菌交代症」症例の占める割合を菌消失率とした。

6. 安全性

同意取得時から本試験における試験終了日または中止時までの試験期間に新たに発現または悪化した症状・徴候(臨床検査値の異常変動を含む)を有害事象としてすべて取り上げた。さらに薬剤との因果関係を、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連なしとはいえない」、「関連なし」の4段階で判定し、「関連なし」と判定されたもの以外を副作用として扱った。

安全性評価は、有害事象を総合的に判断し、「安全」、「問題あり」、「判定不能」の3段階で判定した。このうち、判定不能を除いた症例における「安全」症例の占める割合を安全率とした。

II. 結 果

1. 症例内訳

全国11施設12診療科から23例が収集され、全例を安全性解析対象症例とした。腎機能障害患者の内訳は、40 < Ccr 60(①群)が4例、10 < Ccr 40(②群)が8例、Ccr 10・血液透析・腹膜透析(③群)が11例であった。なお、③群の患者は全例が血液透析あるいは腹膜透析を行っていた患者であった。全23例のうち、有害事象により投与を中止した②群の1例、用法・用量違反であった③群の2例を除く20例を有効性解析対象症例とした。

なお、症例の採否については症例検討会において取り決めた。

2. 患者背景

患者背景をTable 2に示す。性別、年齢、疾患、1回投与量(mg)をそれぞれ腎機能障害の程度の群別に示した。年齢別では65歳以上の高齢者が82.6%(19/23例)を占めていた。疾患別では、肺炎が39.1%(9/23例)と最も多く、続いて敗血症、皮下膿瘍、慢性気管支炎がそれぞれ4例ずつであった。1回投与量は400 mg群が60.9%(14/23例)、200 mg群が39.1%(9/23例)であった。

3. 血中濃度

全解析対象症例23例の血中濃度測定結果をTable 3に示す。4日目投与前トラフ値は、1回投与量200 mg群(9例)では4.4~10.9 µg/mL、平均7.05 µg/mLで、9例中8例が10 µg/mL未満であった。1回投与量400 mg群(未測定1例を除く13例)では、6.4~26.1 µg/mL、平均15.59 µg/mLで、持続緩徐式血液濾過透析(CHDF)

Table 2. Background of patients

		Group by degree of renal dysfunction			Total
		Group ①	Group ②	Group ③	
Number of subjects analyzed		4	8	11	23
Gender	male	2	5	8	15 (65.2%)
	female	2	3	3	8 (34.8%)
Age (yr)	~ 15				0
	16 ~ 64			4	4 (17.4%)
	65 ~ 74	1	1	6	8 (34.8%)
	75 ~	3	7	1	11 (47.8%)
Disease	sepsis		1	3	4 (17.4%)
	subcutaneous abscess			4	4 (17.4%)
	chronic bronchitis	3	1		4 (17.4%)
	pneumonia	1	6	2	9 (39.1%)
	others			2	2 (8.7%)
	Dose of 1 time (mg)	400	1	6	7
	200	3	2	4	9 (39.1%)

group ①: 40 < Ccr 60 mL/min group ②: 10 < Ccr 40 mL/min
group ③: Ccr 10 mL/min, patients with hemodialysis and peritoneal dialysis

を実施した1例(6.4 µg/mL)を除けば、全例が10 µg/mL以上であった。

また、4日目投与前トラフ値と次回投与前トラフ値が適正に測定された19例において、4日目投与前トラフ値と次回投与前トラフ値(平均値±標準偏差)を腎機能障害の程度別に比較した(Fig. 1)。①群(40 < Ccr 60: 4例)では4日目と6日目はほぼ同等(8.42 ± 4.02 7.86 ± 3.82 µg/mL)であったが、②群(10 < Ccr 40: 7例)では4日目に比較し7日目はやや低下(12.13 ± 5.93 10.31 ± 5.05 µg/mL)し、③群(Ccr 10・血液透析・腹膜透析: 8例)では9日目のトラフ値は4日目に比べて大きく低下(13.77 ± 6.88 9.00 ± 4.28 µg/mL)した。

4. 有効性

1) 臨床効果

有効性評価対象症例20例のうち、「解熱し全身状態改善がみられ敗血症は改善・治癒したが、創部より別のMRSA感染が出現し判定不能」となった1例および「判定時の臨床検査データがないため判定不能」となった1例の計2例を除いた18例について評価した。結果は「改善・治癒」が13例、「不変」が5例であり、有効率は72.2% (13/18例)であった(Table 4)。

さらに1回投与量、トラフ値と臨床効果との関連性についても検討した。TEICは添付文書上では、重症感染症においてトラフ値を10 µg/mL以上に保つこととされている。そこで、1回投与量別に4日目投与前トラフ値が10 µg/mL以上に達した症例の割合をみると、400 mg群では100% (11/11例)、200 mg群では1/7例であり、トラフ値10 µg/mL以上を維持できたのは1回投与量400 mgの場合であった(Fig. 2)。有効率も、400 mg群が90.9% (10/11例)、200 mg群が3/7例であり、400 mg

群のほうが明らかに高かった(Table 5)。また4日目投与前トラフ値10 µg/mLを基準として有効率をみた場合でも、10 µg/mL以上の群が83.3% (10/12例)、10 µg/mL未満の群が3/6例であり、10 µg/mL以上の群が高かった。

以上の結果から、確実な臨床効果を得るにはトラフ値10 µg/mL以上が必要であり、そのための1回投与量は400 mgが適当であると判断された。

2) 細菌学的効果

細菌学的検査を実施した14例中「存続」が6例、「消失」が3例、「減少」が2例、「菌交代現象」「菌交代症」「一部消失」がそれぞれ1例であり、全体の菌消失率(「消失」, 「菌交代現象」および「菌交代症」の割合)は35.7% (5/14例)であった。

5. 安全性

1) 副作用

副作用発現症例の一覧をTable 6に示す。安全性解析対象症例23例のうち7例に副作用が認められ、副作用発現率は30.4% (7/23例)であった。投与量別の発現率は1回投与量400 mg群では21.4% (3/14例)、200 mg群では4/9例であった。

重篤な副作用は2例3件に認められ、その種類はアナフィラキシーショック、意識障害、慢性腎不全各1件であった。アナフィラキシーショックが発現した1例は本薬剤投与中止後翌日に回復した。意識障害および慢性腎不全が発現した1例は、脳梗塞と慢性腎不全を基礎疾患にもつ患者で、試験終了後再度本薬剤にて治療中に皮疹、意識障害、尿細管性アシドーシスを発現し、これらの誘因で慢性腎不全が悪化し死亡した。本症例はVCMも併用されていたが、過去にVCMが投与された時にはこれ

Table 3. Serum concentration of TEIC in the renal dysfunction patients

Group by degree of renal dysfunction	No.	Ccr (mL/min)	Dose of 1 time (mg)	Serum concentration (µg/mL)				
				Trough level on the 2nd day	Trough level on the 3rd day	Trough level on the 4th day	2hr after administration on the 4th day	Trough level before next administration *
Group ① (n = 4)	1	44	200	5.10	5.31	6.31	13.85	5.18
	2	48	200	4.08	4.53	5.47	10.63	5.13
	3	42.5	400	11.0	10.97	14.32	28.89	13.27
	4	59	200	6.49	6.61	7.58	14.51	7.85
Group ② (n = 8)	5	30.2	400	7.2	10.9	13.5	27.6	12.6
	6	32.3	400	8.7	12.5	14.4	30.8	13.9
	7	20.3	400	not measured	not measured	not measured	not measured	not measured
	8	37	400	12.1	9.5	10.1	23.5	7.5
	9	16	200	3.7	3.2	4.4	8.7	3.7
	10	30	200	4.78	4.88	5.59	8.81	4.37
	11	23	400	10.0	12.1	15.5	36.3	13.8
	12	29.2	400	14.5	16.4	21.4	49.8	16.3
Group ③ (n = 11)	13	8.8	200	6.48	7.04	8.91	17.16	6.65
	14		200	5.1	4.8	7.1	13.7	3.7
	15	31.5	400	2.4	4.8	6.4	23	not measured
	16		200	4.5	6.2	7.2	13.2	6.1
	17	1.9	400	14.7	18.11	20.1	36.5	19.6 (7th day)
	18		400	32.6	10.8	20.7	39.3	10.6
	19		400	8.2	10.8	11.6	24.9	7.1
	20	1	400	6.2	12.9	17.0	29.1	10.6
	21		200	6.2	7.3	10.9	19.8	8.9 (8th day)
	22	3.1	400	7.95	10.73	11.56	23.86	9.47
	23		400	15.1	20.1	26.1	62.5	17.8

group ①: 40 < Ccr 60 mL/min group ②: 10 < Ccr 40 mL/min

group ③: Ccr 10 mL/min, patients of hemodialysis and peritoneal dialysis

* group ①: trough level on the 6th day group ②: trough level on the 7th day group ③: trough level on the 9th day

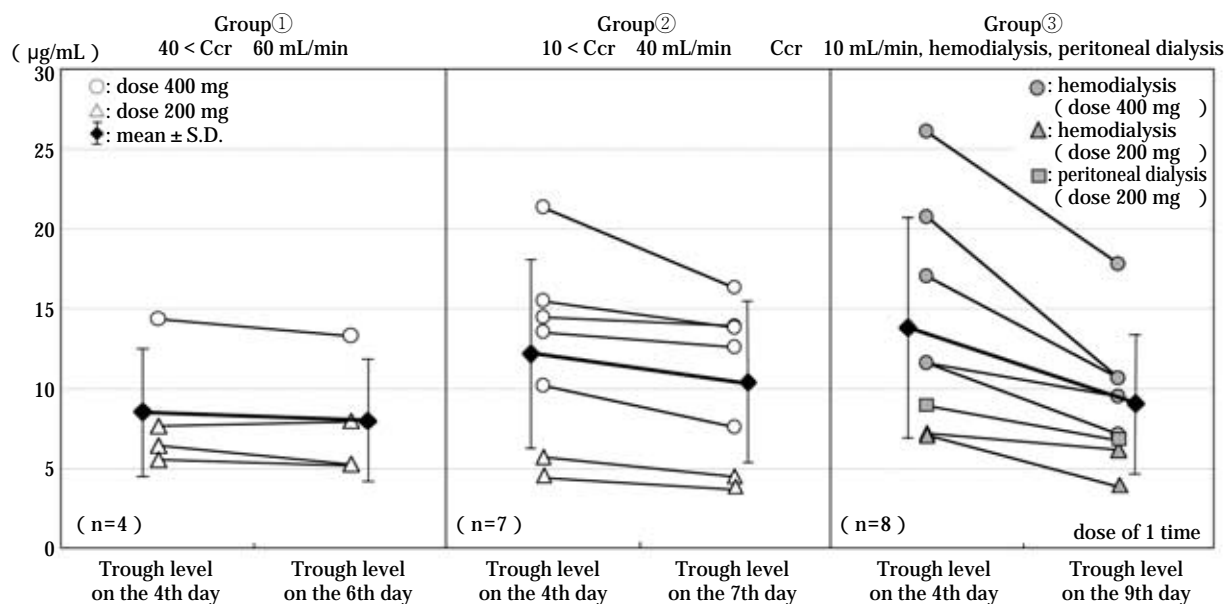


Fig. 1. Transition of trough level from the 4th day to before next administration.

Table 4. Clinical efficacy

Group by degree of renal dysfunction	Analyzed cases	Clinical efficacy				Efficacy rate
		Cured/Improved	Unchanged	Deteriorated	Indeterminate	
Group ①	4	1	3	0	0	(1/4)
Group ②	7	6	0	0	1	(6/6)
Group ③	9	6	2	0	1	(6/8)
Total	20	13	5	0	2	72.2% (13/18)

group ①: 40 < Ccr 60 mL/min group ②: 10 < Ccr 40 mL/min

group ③: Ccr 10 mL/min, patients of hemodialysis and peritoneal dialysis

Efficacy rate = cured and improved / (analyzed cases - Indeterminate) × 100

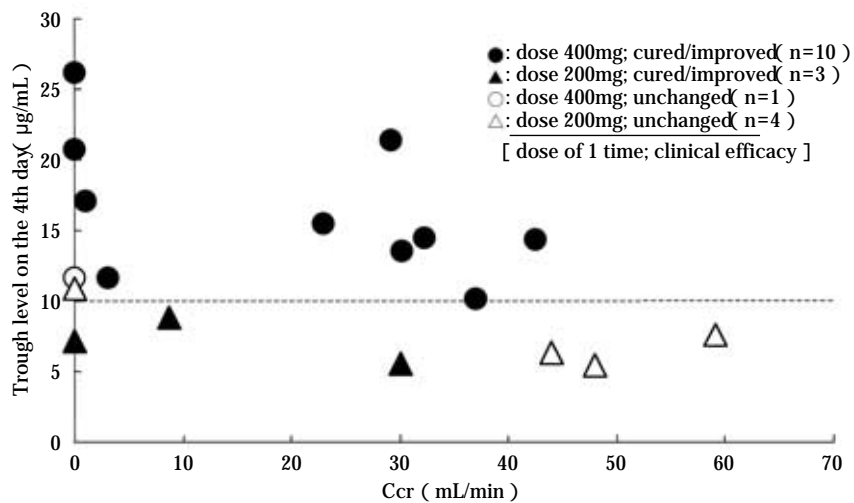


Fig. 2. Relation between degree of renal dysfunction(Ccr) and trough level on the 4th day.

Table 5. Clinical efficacy by dose

Dose of 1 time (mg)	Analyzed cases	Clinical efficacy				Efficacy rate
		Cured/Improved	Unchanged	Deteriorated	Indeterminate	
400	12	10	1	0	1	90.9% (10/11)
200	8	3	4	0	1	(3/7)
Total	20	13	5	0	2	72.2% (13/18)

Efficacy rate = cured and improved / (analyzed cases - indeterminate) × 100

らの事象は発現していなかったため、死因となった慢性腎不全の悪化についての因果関係を、本薬剤と「多分関連あり」と判定した。

2) 安全性評価

安全性解析対象症例 23 例のうち、「死亡により投与終了時の臨床検査を実施できず判定不能」とされた 1 例、「多数の合併症を有しているため有害事象が TEIC と関連したものであったか判定できない」とされた 1 例、「重症例で判定が困難」とされた 1 例の計 3 例を除く 20 例で評価した。結果は「安全」が 16 例、「問題有り」が 4 例であり、安全率は 80.0% (16/20 例)であった (Table 7)。「問題有り」の 4 例は、それぞれ副作用として「BUN 上昇、NAG 上昇、尿蛋白陽性」、「BUN 上昇、肝機能異常」、「アナフィラキシーショック」、「皮疹、意識障害、尿細管性アシドーシス、慢性腎不全」が発現した症例であった (Table 6)。

投与量別の安全率については、1 回投与量 400 mg 群が 91.7% (11/12 例)、200 mg 群が 5/8 例であり、400 mg 投与でも安全性が確認された。

6. 透析実施症例

1) 血液透析 (透析性)

本薬剤投与期間中に血液透析を実施した 7 例について、用いられた透析膜の種類別に TEIC の透析性の検討を行った。TEIC の透析除去率 (平均値) は、セルローストリアセテート膜 (CTA) が 33.0%、ポリスルホン膜 (PS) が 32.0%、ポリメチルメタクリレート膜 (PMMA) が 36.1% で、透析膜の種類による差はみられなかった (Table 8)。

さらに投与量および透析回数 (投与 4 日目から次回投与前までに実施された透析回数) による透析除去率についても検討した。透析回数 2 回の症例における透析除去率は、1 回投与量 400 mg 群が 34.4%、200 mg 群が 31.6%、1 回投与量 400 mg の症例における透析除去率は、透析回数 2 回群が 34.4%、3 回群が 37.6% であり、投与量および透析回数による差は認められなかった (Table 8)。

2) 腹膜透析, CHDF (Continuous Hemodiafiltration)

腹膜透析は 3 例、CHDF は 1 例で実施された。腹膜透析実施症例 3 例では、全例に副作用は認められず「安全」と判断された。臨床効果は、「改善・治癒」1 例、「不変」1

例、「判定不能」1 例であった。判定不能の 1 例は、担当医が投与 4 日目終了時点でトラフ値が低いと判断し、5 日間隔で投与すべきところを 3 日間隔に変更したため、投与方法変更により判定不能とされた症例である (Table 9)。

CHDF 実施症例 1 例では、上部消化管出血後に、MRSA 肺炎、成人呼吸促進症候群 (ARDS)、播種性血管内凝固症候群 (DIC) の多臓器不全の状態となっており、Cr は 31.5 mL/min であった。TEIC 1 回投与量 400 mg で投与を開始し、同時に CHDF を施行した。透析膜はポリアクリロニトリル膜 (パンフロー APF10S) を使用したが、4 日目トラフ値は 6.4 μg/mL と他の 400 mg 投与例と比較して低かった。本症例は、投与 8 日目に死亡したため安全性は「判定不能」、有効性解析対象からは除外された (Table 9)。

III. 考 察

抗 MRSA 薬 TEIC の腎機能正常患者における優れた臨床効果はわが国でも多数報告されているが⁷⁻¹⁰⁾、日本人の腎機能障害患者における臨床成績は少なく、系統的に行われたものはない。今回、腎機能障害を有する MRSA 感染症患者に対する TEIC の有効性と安全性の検討ならびに添付文書記載の「腎機能障害の程度別の投与方法」について検討すべく本市販後臨床試験を実施した。

本試験の結果から、TEIC の有効性に影響を与える要因として再確認されたのが血中濃度トラフ値の重要性であり、特に 4 日目投与前および次回投与前のトラフ値が重要と考えられた。有効性解析対象症例 18 例において、臨床効果が「不変」と判定された 5 例のトラフ値をみると、いずれも 4 日目投与前および次回投与前トラフ値のいずれかあるいは両方が 10 μg/mL 未満であったのに対し、4 日目投与前および次回投与前トラフ値ともに 10 μg/mL を超えていた 8 例では、全例で臨床効果が「治癒・改善」であった。この結果をみる限りトラフ値は有効性に影響があると考えられる。したがって、確実な臨床効果を得るためには一定以上のトラフ値を維持することが必須と考えられるが、そのために必要となるのが用法・用量および投与間隔といった適切な投与方法の設定である。

用法・用量については、添付文書では本薬剤の初期投与 (投与 3 日目まで) は腎機能障害の程度にかかわらず

Table 6. List of patients with side effects

No.	Infection	Age (yr) Gender	Body weight (kg)	Ccr (mL/min)	Dose of 1 time (mg)	Trough level on the 4th day ($\mu\text{g/mL}$)	2hr after administration on the 4th day	Side effects	Severity	Causal relationship with study drug	Termination	Safety
4	chronic bronchitis	81 male	43.8	59	200	7.58	14.51	increased BUN increased NAG positive urinary protein	mild mild mild	low low low	recovered unknown recovered	problem
10	pneumonia	89 male	43.2	30	200	5.59	8.81	increased BUN hepatic dysfunction	mild mild	low low	continued remitted	problem
7	pneumonia	79 female	53.9	20	400	not measured	not measured	anaphylactic shock	serious	high	recovered	problem
9	sepsis	81 male	71.6	13	200	4.40	8.7	rash consciousness disorder renal tubular acidosis chronic renal failure	moderate serious moderate serious	high low high high	remitted continued continued death*	problem
20	subcutaneous abscess	40 male	51.3	1	400	17.00	29.1	increased Al-P increased γ -GTP	mild mild	high low	remitted continued	safe
19	pneumonia	67 male	45.0		400	11.60	24.9	eosinophilia	moderate	low	recovered	safe
14	gynecologic infection	67 female	35.0		200	7.10	13.7	decreased hepatic function	moderate	high	remitted	indeterminate

*: after the examination

Table 7. Safety rate

Group by degree of renal dysfunction	Analyzed cases	Safety			Safety rate
		Safe	Problem	Indeterminate	
Group ①	4	3	1	0	(3/4)
Group ②	8	4	3	1	(4/7)
Group ③	11	9	0	2	(9/9)
Total	23	16	4	3	80.0% (16/20)

group ①: 40 < Ccr 60 mL/min group ②: 10 < Ccr 40 mL/min group ③: Ccr 10 mL/min, patients of hemodialysis and peritoneal dialysis
Safety rate = safe/(analyzed cases - indeterminate) × 100

Table 8. Extraction rate of TEIC by dialysis

Type of dialysis membrane	Dose of 1 time (mg)	Number of dialysis (time) ¹⁾	Trough level on the 4th day (μg/mL)	Trough level before next administration (μg/mL)	Drug extraction rate by dialysis (%) ²⁾	Average extraction rate of each membrane (%)
CTA (FB-150E)	400	2	11.56	9.47	18.1	33.0
CTA (FB-130E)	200	2	7.10	3.70	47.9	
PS (PS-1.3UW)	400	2	20.70	10.60	48.8	32.0
PS (APS-150S)	200	2	7.20	6.10	15.3	
PMMA (BK-1.6P)	400	2	11.60	7.10	38.8	36.1
PMMA (BK-1.3U)	400	2	26.10	17.80	31.8	
PMMA (BG-1.6U)	400	3	17.00	10.60	37.6	

CTA: cellulose triacetate ¹⁾number of dialysis from the 4th day to next administration

PS: polysulfone

PMMA: polymethyl methacrylate ²⁾(trough level on the 4th day - trough level before next administration) / trough level on the 4th day

腎機能正常者と同様の方法で投与することになっているが、本薬剤は半減期が長くまた腎排泄型の薬剤でもあるため、その用法・用量を決定する際には躊躇を生じることもあると思われる。しかし、今回の調査で明らかになったように、初期投与が腎機能正常者と同じ用法・用量であっても、大幅な血中濃度の上昇は認められず、安全性に関しても400 mg投与群が200 mg投与群に劣るものではなかった。一方有効性においては、1回投与量200 mgではトラフ値10 μg/mLを維持できないケースが多く、有効性の目安となるトラフ値10 μg/mL以上を維持するためには1回投与量400 mgが必要であった。本薬剤の投与対象はMRSAによる感染症であり、治療に失敗した場合には予後不良にいたるケースも想定されることから、より確実な臨床効果が期待できる400 mgを1回投与量とすることが妥当であり、現行の添付文書どおりの投与方法で問題ないと考えられた。

投与間隔については、腎機能障害患者では、初期投与3日目以降は同一投与量の場合、投与間隔の調節を行う必要があるとされている(本試験においてはピーク値測定のため4日目も投与し、その後投与間隔の調節を行った)。本試験の①群(40 < Ccr 60)では隔日投与、②群(10 < Ccr 40)では3日ごとの投与を行ったが、どちらも4日目投与前と次回投与前のトラフ値の差は少なく、投与方法として適切であると判断された。一方、③

群(Ccr 10・血液透析・腹膜透析)では、5日ごとの投与間隔ではトラフ値が大きく低下する傾向が認められた。その原因は明らかではないが、可能性として透析による影響を否定できない。本試験の③群患者はすべて透析実施症例であり、透析により多少でも薬剤が除去される可能性がある患者では、血中濃度も低下しやすくなると推察される。したがって、今回該当症例のなかったCcr 10 mL/min以下の未透析患者に関しては今後の検討を待つ必要があるが、少なくとも透析患者に対してTEICを投与する場合には、現行の5日ごとの投与間隔では血中濃度が適正に維持されないケースもあることが予想され、投与方法の再検討が必要と考えられる。

本試験において透析実施症例は11例あり、その内訳は血液透析7例、腹膜透析3例、CHDF1例であった。血液透析実施症例における4日目投与前と9日目投与前でのトラフ値の減少率をみると、平均34.0%で50%近い減少が認められた症例も2例あった。さらに1回投与量が同じ400 mgでも、4日目投与前トラフ値の範囲は11.56~26.1 μg/mLと広く、個人差も大きかった。したがって、血液透析患者において一定水準以上のトラフ値を維持するためには、投与間隔の調節が必要と考えられ、その際には個別に血中濃度モニタリングを行うことも考慮すべきであろう。

腹膜透析実施症例での4日目投与前と9日目投与前で

Table 9. List of patients who carried out peritoneal dialysis or CHDF

Type of dialysis	No.	Age (yr)	Gender	Body weight (kg)	Ccr (mL/min)	Infection	Dose of 1 time (mg)	Trough level on the 4th day ($\mu\text{g/mL}$)	Trough level before next administration ($\mu\text{g/mL}$)	Clinical efficacy	Safety
Peritoneal dialysis	13	73	female	49.5	8.8	subcutaneous abscess	200	8.91	6.65 (9th day)	cured/improved	safe
	17	67	male	59.8	1.9	subcutaneous abscess	400	20.10	19.6 (7th day)	indeterminate	safe
	21	47	male	55		sepsis	200	10.90	8.9 (8th day)	unchanged	safe
CHDF	15	36	male	72	31.5 ¹⁾	sepsis	400	6.40	death (8th day)	excluded ²⁾	indeterminate

¹⁾ Since the patient was dialyzing, he was included in group ③ regardless of the value of Ccr

²⁾ Since the patient died on the 8th, he was excluded from the object for analysis

のトラフ値の減少率は平均 15.4% で、血液透析に比べて低い傾向にあった。ただ症例数が 3 例と少なく、投与間隔の調整が必要かどうかの判断は、今後の症例の蓄積を待つ必要がある。なお海外の添付文書には、長期腹膜透析治療に起因する腹膜炎患者に対して、透析液 1 L あたり TEIC 20 mg を投与する方法も記載されており¹¹⁻¹⁴⁾、わが国でも今後はこうした投与方法についても検討していく必要がある。

CHDF は 1 例で実施されたが、投与 8 日目に死亡したため安全性および有効性の評価はできなかった。しかし本症例で注目されるのは 1 回投与量が 400 mg であるにもかかわらず、4 日目投与前トラフ値が 6.40 $\mu\text{g/mL}$ と低かった点である。この原因が透析方法によるものか透析膜の種類によるものかは不明であるが、CHDF 実施患者への投与方法を確立するためには解決すべき問題であり、今後の検討が必要である。

以上の結果をまとめると、TEIC は腎機能正常者と同様に腎機能障害患者においても 1 回投与量 400 mg が推奨され、それによって有効血中濃度が維持でき、安全性においても問題ないと考えられた。初期投与以降の投与間隔については、①群 (40 < Ccr 60) 患者での隔日投与、②群 (40 < Ccr 60) 患者での 3 日ごとの投与は、トラフ値の低下も少なく適正な投与方法と考えられた。一方、③群 (Ccr 10、血液透析、腹膜透析) 患者では、5 日ごとの投与間隔ではトラフ値が大きく低下する傾向がみられ、特に透析患者では、必要に応じて血中濃度のモニタリングを行うとともに、投与間隔の調整等投与方法を再検討することも必要であると考えられた。

謝 辞

本試験の実施に際し、ご参加いただいた下記 9 施設 10 診療科の市販後臨床試験責任医師の先生方に深謝いたします。

千葉大学医学部附属病院救急部・集中治療部：平澤博之、富山県立中央病院内科：内藤毅郎、富山市民病院血液浄化療法科：石田陽一、金沢大学医学部附属病院血液浄化療法部：横山仁、金沢大学医学部附属病院第二内科：紺井一郎、国立金沢病院第二内科：吉村光弘、公立松任石川中央病院内科：高澤和也、名古屋市立大学病院第一外科：真辺忠夫、福岡和白病院内科：佐々木靖、医療法人財団池友会新行橋病院内科：百合野信男

文 献

- 1) アミノグリコシド系抗生物質製剤。ハベカシン注射液、添付文書 (第 5 版)
- 2) グリコペプチド系抗生物質製剤。塩酸バンコマイシン点滴静注用、添付文書 (第 6 版)
- 3) グリコペプチド系抗生物質製剤。注射用タゴシッド、添付文書 (第 8 版)
- 4) Wood M J: The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. J Antimicrob Chemother 37: 209 ~ 222, 1996

- 5) Bonati M, Traina G L, Rosina R, et al: Pharmacokinetics of a single intravenous dose of teicoplanin in subjects with various degrees of renal impairment. *J Antimicrob Chemother* 21: 29 ~ 37, 1988
- 6) 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会報告 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)。日化療会誌 45: 762 ~ 778, 1997
- 7) 宮崎義継, 東山康仁, 松田治子, 他: Teicoplanin の基礎的ならびに臨床的検討。日化療会誌 41: 190 ~ 195, 1993
- 8) 宇都宮嘉明, 松本慶蔵, 永武 毅, 他: 新規グリコペ
ブタイド系注射剤 Teicoplanin の基礎的・臨床的検討。日化療会誌 41: 196 ~ 206, 1993
- 9) 普久原浩, 稲留 潤, 嘉数朝一, 他: 呼吸器感染症に対する Teicoplanin の基礎的, 臨床的検討。日化療会誌 41: 207 ~ 211, 1993
- 10) 栗村 統, 甲田徹三, 市村 宏, 他: Teicoplanin の抗菌力と臨床効果。日化療会誌 41: 242 ~ 245, 1993
- 11) TEIC イギリスの添付文書(2002年5月版)
- 12) TEIC フランスの添付文書(2005年版)
- 13) TEIC イタリアの添付文書
- 14) TEIC ドイツの添付文書

Results of a post-marketing clinical trial of teicoplanin in renal dysfunction patients

Study of efficacy and safety

Hirofumi Hasegawa¹⁾ and Nobuki Aoki²⁾

¹⁾Division of Artificial Dialysis and Nephrology, Kinki University Hospital, 377 2 Ohno-Higashi, Osaka-Sayama, Osaka, Japan

²⁾Division of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

We studied the efficacy and safety of teicoplanin(TEIC) in renal dysfunction patients with MRSA infection, and the validity of the recommended dosage regimens as related to the degree of renal function, that are currently recommended for use.

23 patients were examined, and the safety rate was 80.0% (16/20), excluding three non-evaluable patients from the group used for evaluation. The efficacy rate was 72.2%(13/18), after excluding two non-evaluable patients, and 90.9%(10/11)in the group on a daily dosage of 400 mg, and 3/7 in the group on a daily dosage of 200 mg. In the patient group with Ccr ≤ 10, including dialysis patients, the trough serum level concentration, which is important to judge efficacy, had decreased greatly by the ninth day compared with other groups.

We conclude that the dosage interval for TEIC in the patient group with Ccr > 10 is appropriate, and a daily dosage of 400 mg is preferable. This study also showed the necessity for reexamination of the dosage interval in patients with Ccr ≤ 10, including dialysis patients.