

【原著・臨床】

高トラフ値に達した症例における腎障害発現に関する
teicoplanin と vancomycin の比較検討田久保慎吾¹⁾・竹末 芳生²⁾・高橋 佳子¹⁾・中嶋 一彦²⁾・植田 貴史²⁾・木村 健¹⁾¹⁾ 兵庫医科大学病院薬剤部*²⁾ 同 感染制御部

(平成 24 年 11 月 19 日受付・平成 25 年 1 月 23 日受理)

Teicoplanin (TEIC) の目標トラフ値は、英国のガイドラインでは重症感染症に対し $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ が推奨されているが、その目標トラフ値に対する臨床的評価についての報告は vancomycin (VCM) と比較し少ない。そこで今回、TEIC のトラフ値 $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ の安全性について VCM と比較し検討を行った。2009 年 1 月から 2010 年 12 月の期間で TEIC, VCM 使用例のうち、トラフ値が $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ に達した症例を対象とした。また、年齢 < 18 歳と透析症例は対象外とした。当院のトラフ値 $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ の発現状況と腎機能障害の発現率を調査し、腎機能障害に関与するリスク因子について検討した。調査期間中の VCM と TEIC 使用例 949 例 (VCM 589 例, TEIC 360 例) のうち、トラフ値が $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ に達した割合はそれぞれ 70 例 (11.9%), 96 例 (26.7%) であった。そのトラフ値 $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ を呈した症例における腎機能障害発現率は、VCM で 32 例 (45.7%), TEIC で 11 例 (11.5%) と VCM で有意に高率であった ($p < 0.001$)。腎機能障害発現に関連する因子については、単変量解析で女性、肝疾患、人工呼吸器の装着であり、TEIC の投与はリスク低減した。多変量解析でも TEIC の投与は VCM の投与と比較し、腎機能障害発現のリスクを軽減させる因子であった (オッズ比 0.145, 95% 信頼区間 0.062~0.342, $p < 0.001$)。TEIC は VCM と比較して、トラフ値 $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ における腎機能障害の発現リスクは少なく、 $20 \mu\text{g/mL}$ 前後の目標トラフ値設定が可能と考えた。

Key words: vancomycin, teicoplanin, nephrotoxicity, therapeutic drug monitoring (TDM)

Vancomycin (VCM) と teicoplanin (TEIC) は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) に対する治療薬で、治療効果や副作用発現をモニタリングするために治療薬物モニタリング (therapeutic drug monitoring: TDM) を実施し、その血中濃度、トラフ値を確認することが必要とされている。2012 年、日本化学療法学会と日本 TDM 学会は合同で抗菌薬 TDM ガイドラインを作成しており、グリコペプチド系薬のトラフ値と治療の有用性に対する一定の見解を示している¹⁾。そのなかで VCM の目標トラフ値は、最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) が $1\sim 2 \mu\text{g/mL}$ の低感受性株や菌血症、心内膜炎、骨髄炎、髄膜炎、肺炎(院内肺炎、医療・介護関連肺炎)、重症皮膚軟部組織感染の重症感染症に対して $15\sim 20 \mu\text{g/mL}$ と高く設定することが推奨されている。しかし、VCM のトラフ値の上昇に伴い、腎機能障害の発現も高くなることは数多く報告されており²⁻⁵⁾、トラフ値 $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ に設定することは推奨されていない。

一方、TEIC の目標トラフ値について英国のガイドライン⁶⁾では、通常の感染症では $\geq 10 \mu\text{g/mL}$ 、また重症例や心内膜炎、

骨関節感染症等の複雑性感染症においては、有効性の面から $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ 、また抗菌薬 TDM ガイドライン¹⁾では、 $10\sim 30 \mu\text{g/mL}$ を推奨しているものの、その根拠となるエビデンスは少なく、安全性の面からも $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ の有害事象については、VCM のそれと比較して報告が少ないのが現状である。そこで今回、TEIC のトラフ値 $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ の安全性について VCM と比較し、検討を行った。

I. 対象と方法

1. 対象

2009 年 1 月から 2010 年 12 月の期間で兵庫医科大学病院 (以下、当院) の感染制御部が初期治療から関与した TEIC, VCM 使用例のうち、トラフ値が投与期間中一度でも $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ に達した症例を対象とした。また、年齢 < 18 歳と透析症例は対象外とした。なお、本調査は兵庫医科大学の倫理委員会の承認を得て行った。

2. 投与方法

VCM, TEIC は当院感染制御部の治療方針に基づき、以下に示す方法にて投与した。VCM はクレアチニンクリアランス (creatinine clearance: Ccr) 値 90 mL/min

*兵庫県西宮市武庫川町 1-1

をカットオフ値とし、Ccr 値 ≥ 90 mL/min では1回15~20 mg/kg、1日2回の標準量(重症例では初回のみ1回25~30 mg/kg)で投与し、初回TDM時のトラフ値が10~15 μ g/mLになるように設計している。また、初回TDMで得られたトラフ値をもとに臨床経過や感染病巣、MICなどを参考に必要と判断すれば、その時点でトラフ値15~20 μ g/mLを狙う投与設計としている。また、Ccr 値80~90 mL/minの場合、1回750 mgを1日2回、40~80 mL/minの場合、1回1 gを1日1回、25~40 mL/minの場合、1回1 gを3日に1回、20~25 mL/minの場合、1回1 gを4日に1回、15~20 mL/minの場合、1回1 gを5日に1回投与としている。TEICはCcr 値60 mL/minをカットオフ値とし、体重 ≥ 50 kgでは600 mg (12 mg/kg)を1日2回、2日間ローディングとし、3日目は600 mgを1日1回、4日目以降は400 mgを1日1回としており、3日間で3,000 mgを投与することで初回にトラフ値 ≥ 15 μ g/mLとなるよう投与設計している。また、Ccr 値40~60 mL/minの場合、初日のみ600 mgを1日2回、2、3日目は600 mgを1日1回、4日目以降は200 mgを1日1回、Ccr 値10~40 mL/minの場合、初日のみ400~600 mgを1日2回、2、3日目は400 mgを1日1回、4日目以降は400 mgを2日に1回、Ccr 値 < 10 mL/minの場合、初日のみ400 mgを1日2回、2、3日目は400 mgを1日1回、4日目以降は200 mgを5日に1回投与としている。

3. 調査項目と評価

診療録、検査記録から下記の項目についてレトロスペクティブに調査した。腎機能障害発現の定義は、投与開始時血清クレアチニン(creatinine: Cr)値より ≥ 0.5 mg/dL、または $\geq 50\%$ の上昇を一度でも認めた場合とし、さらにそのなかでも、投与開始時血清Cr値より ≥ 1.0 mg/dL、または $\geq 100\%$ の上昇を認めた場合を重症腎機能障害と定義した。肝機能障害は投与開始時血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(aspartate aminotransferase: AST)または、アラニンアミノトランスフェラーゼ(alanine aminotransferase: ALT)が当院の施設基準における正常上限値(ALT: 33 IU/L, AST: 42 IU/L)の ≥ 3 倍の上昇を一度でも認めた場合と定義した。骨髄抑制は血小板数 $< 7.5 \times 10^4/\mu$ Lの減少を一度でも認めた場合と定義した。有害事象発現を判定する期間は、投与期間中にトラフ値 ≥ 20 μ g/mLに達した時点からトラフ値 < 20 μ g/mLとなった時点、または投与終了時までとした。また、一度有害事象を発現した後、トラフ値 ≥ 20 μ g/mLが維持されている状態で投与開始時の臨床検査値まで回復した場合は除外とした。

調査期間中にVCM, TEICを使用した症例のうち、投与期間中に一度でもトラフ値が ≥ 20 μ g/mLに達した割合を調査した。さらに、トラフ値 ≥ 20 μ g/mLに達した症例のうち、腎機能障害、重症腎機能障害、肝機能障害、

骨髄抑制を発現した割合を調査した。またVCM, TEICのトラフ値 ≥ 20 μ g/mLに達した各症例において、有害事象発現判定期間中の最も高いトラフ値が20~25 μ g/mL群、25~30 μ g/mL群、 ≥ 30 μ g/mL群の3群に分け、それぞれの腎機能障害発現率、さらに重症腎機能障害発現率について調査し、VCMとTEIC間で比較検討した。

今回の検討対象となったすべての症例(VCMまたはTEICでトラフ値 ≥ 20 μ g/mLとなった症例)について腎機能障害発現のリスク因子について調査した。腎機能障害発現のリスク因子として、年齢 ≥ 75 歳、性別、体重 < 50 kg、TEICの投与、投与期間 ≥ 14 日、トラフ値 ≥ 20 μ g/mLとなった日までの投与期間 ≥ 10 日、投与開始時血清Cr値 ≥ 1.5 mg/dL、腎機能に影響を与える併用薬(利尿薬、NSAIDs、造影剤、アミノグリコシド系薬、その他アムホテリシンB、免疫抑制剤、白金含有抗悪性腫瘍剤)、合併症(悪性腫瘍、腎疾患、心疾患、肝疾患、糖尿病、炎症性腸疾患、小腸瘻造設)、脱水(blood urea nitrogen/Cr > 20)、30日以内の手術歴、severe sepsis/septic shock、人工呼吸器装着、カテコラミンの使用の24因子について検討した。

4. 統計処理

連続変数に対する解析はt検定で行い、カテゴリー変数に対する単変量解析は χ^2 検定で行った。いずれもp値 < 0.05 を統計学的に有意とした。単変量解析にてp値 < 0.1 の因子について、さらに多変量解析を行った。SPSS ver. 16 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)を用いて、ロジスティック回帰分析を行った。

II. 結 果

1. 患者背景

対象症例は166例であり、VCMで70例、TEICで96例であった。おのおの平均年齢、男女比、平均体重、平均投与期間、平均投与開始時血清Cr値はTable 1の示すとおりとなり、男女比、平均投与期間、平均投与開始時血清Cr値で有意差がみられた。

2. トラフ値 ≥ 20 μ g/mLの発現率と有害事象の発現率

調査期間中におけるグリコペプチド使用症例はVCM 589例、TEIC 360例であり、そのうちトラフ値が ≥ 20 μ g/mLに達した割合は、おのおの70例(11.9%)、96例(26.7%)であった(p < 0.001)。そのトラフ値 ≥ 20 μ g/mLにおける腎機能障害発現率はVCMで32例(45.7%)、TEICで11例(11.5%)とVCMで有意に高い割合を示した(p < 0.001)。また、重症腎機能障害の割合はVCMで21例(30.0%)、TEICで3例(3.1%)であった(Table 2)。腎機能障害発現後の対応は、VCMでは全例で中止または減量、TEICでは3例で継続、8例で中止または減量されており、トラフ値 ≥ 20 μ g/mLが維持した状態で腎機能が回復した例はみられなかった。肝機能障害はおのおの5例(7.1%)、2例(2.1%) (p=0.133)、骨

Table 1. Patient characteristics

Variables	vancomycin (n = 70)	teicoplanin (n = 96)	P-value
Age, years	62.7 ± 16.1	62.0 ± 15.4	0.800
Male/female	34/36	63/33	0.028
Weight, kg	55.0 ± 11.4	56.1 ± 11.6	0.492
Duration of administration, days	16.1 ± 16.5	11.6 ± 6.8	0.042
Creatinine value at the start of administration, mg/dL	0.68 ± 0.31	1.36 ± 1.22	<0.001

mean ± S.D.

Table 2. Nephrotoxicity according to trough concentrations in patients who were treated with vancomycin and teicoplanin

Trough concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Patients with nephrotoxicity (%)		P-value	Patients with moderate to severe nephrotoxicity (%)		P-value
	vancomycin	teicoplanin		vancomycin	teicoplanin	
20 ~ 25	15/39 (38.5)	7/61 (11.5)	0.003	8/39 (20.5)	1/61 (1.6)	—
25 ~ 30	7/13 (53.8)	3/22 (13.6)	0.005	5/13 (38.5)	1/22 (4.5)	0.019
≥ 30	10/18 (55.6)	1/13 (7.7)	0.008	8/18 (44.4)	1/13 (7.7)	0.045
Total	32/70 (45.7)	11/96 (11.5)	<0.001	21/70 (30.0)	3/96 (3.1)	—

髄抑制はおのおの 2 例 (2.9%), 6 例 (6.3%) といずれも有意差は認めなかった ($p=0.470$)。

3. トラフ値別の腎機能障害発現率

トラフ値 20~25 $\mu\text{g/mL}$ 群, 25~30 $\mu\text{g/mL}$ 群, ≥ 30 $\mu\text{g/mL}$ 群の腎機能障害発現割合は VCM でおのおの 15/39 例 (38.5%), 7/13 例 (53.8%), 10/18 例 (55.6%) であり, TEIC では 7/61 例 (11.5%), 3/22 例 (13.6%), 1/13 例 (7.7%) と両薬剤ともトラフ濃度と腎機能発現に有意の相関は認められなかった。いずれのレベルのトラフ値においても TEIC は VCM と比較して有意に低い腎機能障害発現率を示した (Table 2)。

重症腎機能障害発現割合は VCM でそれぞれ 8/39 例 (20.5%), 5/13 例 (38.5%), 8/18 例 (44.4%) であった (Table 2)。

4. 腎機能障害発現に関するリスク因子の検討

VCM, TEIC 双方あわせたトラフ値 ≥ 20 $\mu\text{g/mL}$ における腎機能障害発現群は 43 例, 非発現群は 123 例であった。単変量解析にて p 値 < 0.1 であった因子は Table 3 に示すとおり, 女性, TEIC の投与, 肝疾患あり, 人工呼吸器装着の 4 因子であった。これらに関して多変量解析を行った結果, 有意であった因子は TEIC の投与 (オッズ比 (odds ratio : OR) : 0.145, 95% 信頼区間 (confidence interval : CI) : 0.062~0.342, $p < 0.001$) で腎機能障害発現を下げる因子であった。また, 肝疾患あり (OR : 4.12, 95% CI : 1.456~11.632, $p = 0.008$) は腎機能障害発現リスク因子であった (Table 4)。

III. 考 察

近年, MRSA 感染治療において, MIC の高い菌株の増加や, 重症感染症に対してより高い臨床効果を狙うため,

TDM の目標トラフ値は高濃度へシフトする傾向にあり, ガイドライン¹⁾では重症感染症に対する VCM の目標トラフ値を 15~20 $\mu\text{g/mL}$, TEIC は ≥ 20 $\mu\text{g/mL}$ に設定することを推奨している。また, VCM では腎機能障害に対する安全性の面からトラフ値の上限を 20 $\mu\text{g/mL}$ に設定している。今回の調査で, トラフ値 ≥ 20 $\mu\text{g/mL}$ に達した症例の割合が, VCM 11.9%, TEIC 26.7% と有意に TEIC で高率な結果であったことは, 当院感染制御部の投与設計が TEIC では初回より ≥ 15 $\mu\text{g/mL}$ を狙った投与方法であることから想定内の結果だと考えている。

TEIC は VCM と比べ, 一般的に腎機能に対し安全性の高い薬剤として知られている^{2,7,8)}。抗菌薬 TDM ガイドライン¹⁾において, TEIC のトラフ値は 10~30 $\mu\text{g/mL}$ を目標とするとされており, 安全性の面から ≥ 40 ~60 $\mu\text{g/mL}$ では, 腎機能障害, 血液毒性, 肝機能障害などが発現するという記載はあるものの, トラフ値 ≥ 20 $\mu\text{g/mL}$ の症例における安全性の検討は未だ少ないのが現状である。抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会では, ガイドライン¹⁾の作成にあたり, 多施設調査にて, TEIC のトラフ値 ≥ 20 $\mu\text{g/mL}$ 症例を集積し, その安全性を報告している⁹⁾。今回の調査では, さらに VCM との比較を行い, トラフ値 ≥ 20 $\mu\text{g/mL}$ における TEIC の腎機能障害発現率は, VCM と比較して明らかに低率であることが示された。VCM においてはトラフ値の上昇に伴い有意差はないものの, 腎機能障害発現率も高くなる傾向で, 特にトラフ値 25~30 $\mu\text{g/mL}$ 群, ≥ 30 $\mu\text{g/mL}$ 群では半数以上の症例に腎機能障害がみられ, そのほとんどが重症例だったのに対し, TEIC ではそのような傾向はみられず, トラフ値 ≥ 30 $\mu\text{g/mL}$ 群でも 1 例のみであった。今回の

Table 3. Risk factors associated with renal dysfunction: univariate analyses

Variables	Nephrotoxicity (%)		Risk ratio	P-value
	Risk factor (+)	Risk factor (-)		
Age \geq 75 years	11/37 (29.7)	32/129 (24.8)	1.20	0.547
Female gender	23/69 (33.3)	20/97 (20.6)	1.62	0.065
Weight < 50 kg	14/50 (28.0)	29/116 (25.0)	1.12	0.686
Administration of TEIC	11/96 (11.5)	32/70 (45.7)	0.25	<0.001
\geq 14 days administration of VCM/TEIC	17/60 (28.3)	26/106 (24.5)	1.16	0.591
\geq 10 days administration of VCM/TEIC before achievement of \geq 20 μ g/mL in trough concentration	8/39 (20.5)	35/127 (27.6)	0.74	0.503
Creatinine at the start of administration \geq 1.5 mg/dL	5/20 (25.0)	38/146 (26.0)	0.96	0.862
Concomitant medications				
Diuretic	25/81 (30.9)	18/85 (21.2)	1.45	0.154
Non-steroid anti-inflammatory drug	19/64 (29.7)	24/102 (23.5)	1.26	0.378
Contrast agent	4/23 (17.4)	39/143 (27.3)	0.64	0.455
Aminoglycoside antibiotic	2/6 (33.3)	41/160 (25.6)	1.30	—
Others	2/20 (10.0)	41/146 (28.1)	0.36	—
Comorbid disease				
Malignancy	14/47 (29.8)	29/119 (24.4)	1.22	0.473
Renal disease	6/23 (26.1)	37/143 (25.9)	1.01	0.814
Cardiac disease	9/52 (17.3)	34/114 (29.8)	0.58	0.129
Hepatic disease	11/25 (44.0)	32/141 (22.7)	1.94	0.025
Diabetes mellitus	14/56 (25.0)	29/110 (26.4)	0.95	0.85
Inflammatory bowel disease (IBD)	1/17 (5.9)	42/149 (28.2)	0.21	—
Stoma	5/35 (14.3)	38/131 (29.0)	0.49	0.121
Dehydration	20/81 (24.7)	23/85 (27.1)	0.91	0.729
Surgery within 30 days	23/93 (24.7)	20/73 (27.4)	0.90	0.697
Severe sepsis/septic shock	7/20 (35.0)	36/146 (24.7)	1.42	0.473
Mechanical ventilation	14/37 (37.8)	29/129 (22.5)	1.68	0.06
Catecholamine administration	11/31 (35.5)	32/135 (23.7)	1.5	0.177

TEIC: teicoplanin, VCM: vancomycin

Table 4. Risk factors associated with renal dysfunction: multivariate analyses

Risk factors	Odds Ratio	95% Confidence Interval	P-value
Female gender	1.402	0.641-3.070	0.398
Administration of teicoplanin	0.145	0.062-0.342	<0.001
Hepatic disease	4.12	1.456-11.632	0.008
Mechanical ventilation	1.56	0.648-3.755	0.321

対象にて、多変量解析を行った結果、有意であった因子は TEIC の投与が腎機能障害発現を下げる因子であった。また、肝疾患ありは腎機能障害発現リスク因子であった。

TEIC の投与により肝機能障害が発現するという報告^{10,11)}もあるが、今回の調査においてトラフ値 \geq 20 μ g/mL での肝機能障害発現率は、VCM で 7.1%、TEIC で 2.1%、という結果であり、特に有意な差は認めておらず、TEIC による肝機能障害は問題とはならなかった。

今回の調査結果より、VCM はトラフ値 \geq 20 μ g/mL において、腎機能障害の発現頻度が高く、また Table 4 の結果より、VCM 自体に腎機能障害発現のリスクがあることが示唆され、安全性の面からトラフ値 \geq 20 μ g/mL は推奨できないというガイドライン¹⁾の見解と一致

した。一方 TEIC は、トラフ値 10~15 μ g/mL の有効性を否定するエビデンスがなく、またトラフ値 \geq 30 μ g/mL での高い有効率に関する報告がないことに加えて、コスト面を考慮し、ガイドライン¹⁾においては目標トラフ値を 10~30 μ g/mL と設定しているが、専門家は \geq 15 μ g/mL を推奨している^{12,13)}。今回の結果から、TEIC は VCM と比較してトラフ値 \geq 20 μ g/mL における腎機能障害発現のリスクが少なく、安全性が高いことから 15~30 μ g/mL の目標トラフ値の設定も可能と考える。また、心内膜炎などの重症感染症以外の感染症においてもトラフ値 \geq 20 μ g/mL における高い有効性が証明されれば、今後新たなトラフ値設定が可能と考える。

利益相反自己申告：著者竹末芳生はファイザー株式会社、塩野義製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社、MSD

株式会社, アステラス製薬株式会社, 第一三共株式会社, 武田薬品工業株式会社から資金援助を受けている。著者木村健はエーザイ株式会社から資金援助を受けている。

文 献

- 1) 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—: 抗菌薬 TDM ガイドライン。日化療会誌 2012; 60: 393-445
- 2) 炭 昌樹, 小西廣己, 星野伸夫, 磯野哲一郎, 蓑内徳藏, 山路 昭: グリコペプチド系抗菌薬による副作用と血中濃度の関係。TDM 研究 2010; 27: 10-5
- 3) Bosso J A, Nappi J, Rudisill C, Wellein M, Bookstaver P B, Swindler J, et al: Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 5475-9
- 4) Jeffres M N, Isakow W, Doherty J A, Micek S T, Kollef M H: A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. Clin Ther 2007; 29: 1107-15
- 5) Kullar R, Davis S L, Levine D P, Rybak M J: Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. Clin Infect Dis 2011; 52: 975-81
- 6) Gemmell C G, Edwards D I, Fraise A P, Gould F K, Ridgway G L, Warren R E: Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. J Antimicrob Chemother 2006; 57: 589-608
- 7) Hahn-Ast C, Glasmacher A, Arns A, Mühlhng A, Orlopp K, Marklein G: An audit of efficacy and toxicity of teicoplanin versus vancomycin in febrile neutropenia: is the different toxicity profile clinically relevant? Infection 2008; 36: 54-8
- 8) Wood M J: The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. J Antimicrob Chemother 1996; 37: 209-22
- 9) 高倉俊二, 竹末芳生, 大曲貴夫, 笠原 敬, 関 雅文, 高橋佳子, 他: 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会: テイコプラニンにおける血中トラフ濃度 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の臨床的効果, 安全性。日化療会誌 2012; 60: 501-5
- 10) 早川太郎, 岸本仁文, 瀧野敦子, 中山英夫, 門田孝子, 芝田信人, 他: MRSA 感染症治療におけるテイコプラニン投与設計の留意点。TDM 研究 2001; 18: 328-36
- 11) Yoshida M, Matzno S, Namba H, Nishikata M, Matsuyama K: Statistical analysis of the adverse effects of glycopeptides antibiotics, based on pharmacokinetics and toxicokinetics (PK/TK). J Infect Chemother 2006; 12: 114-8
- 12) 上田康晴, 野口周作, 牧 真彦, 上笹 宙, 望月 徹, 畝本恭子, 他: Teicoplanin 高用量投与の有用性と血中濃度。日化療会誌 2007; 55: 8-16
- 13) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki 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

Comparison between teicoplanin and vancomycin in the occurrence of adverse events in patients whose trough concentration was $\geq 20 \mu\text{g}/\text{mL}$

Shingo Takubo¹⁾, Yoshio Takesue²⁾, Yoshiko Takahashi¹⁾,
Kazuhiko Nakajima²⁾, Takashi Ueda²⁾ and Takeshi Kimura¹⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Hyogo College of Medicine Hospital, 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, Hyogo, Japan

²⁾ Department of Infection Control and Prevention, Hyogo College of Medicine Hospital

According to the UK guidelines, target trough concentrations of teicoplanin (TEIC) of $\geq 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ are recommended for patients with complicated MRSA infections such as endocarditis, osteomyelitis and septic arthritis. However clinical assessment to support this target trough level of TEIC is insufficient. The objective of this study was to assess the lower risk of nephrotoxicity in patients whose TEIC trough concentration was $\geq 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ compared with vancomycin (VCM). Patients younger than 18 years old and those undergoing dialysis were excluded. Between January 2009 and December 2010, 949 patients were treated with glycopeptide (VCM 589, TEIC 360), among whom 70 patients (11.9%) revealed trough concentrations of $\geq 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ for VCM and 96 patients (26.7%) for TEIC. The incidences of nephrotoxicity in those patients were 32 (45.7%) and 11 (11.5%), respectively ($p < 0.001$). Multivariate analyses revealed that TEIC administration significantly reduced the risk of nephrotoxicity (odds ratio: 0.145, confidence interval: 0.062–0.342, $p < 0.001$). In conclusion, the target trough concentration of $\geq 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ was acceptable for TEIC from the safety analysis.