

# 体重に応じたテイコプラニン初期投与設計の有効性と安全性に関する検討

片田 佳希<sup>1,2)</sup>・中川 俊作<sup>1)</sup>・山嶋 仁実<sup>1)</sup>・杉本 充弘<sup>1)</sup>・木全 柁典<sup>1)</sup>  
 吉田 優子<sup>1)</sup>・松田 裕也<sup>1)</sup>・高橋 悠<sup>1)</sup>・糸原光太郎<sup>1)</sup>・北田 徳昭<sup>1)</sup>  
 今井 哲司<sup>1)</sup>・深津 祥央<sup>1)</sup>・津田 真弘<sup>1)</sup>・米澤 淳<sup>1)</sup>・中川 貴之<sup>1)</sup>  
 山本 正樹<sup>2,3)</sup>・松村 康史<sup>2,3)</sup>・長尾 美紀<sup>2,3)</sup>・松原 和夫<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 京都大学医学部附属病院薬剤部\*

<sup>2)</sup> 同 感染制御部

<sup>3)</sup> 同 検査部

受付日：2020年3月4日 受理日：2020年9月7日

Teicoplanin (TEIC) は血中濃度半減期が長いため、速やかに有効血中濃度に到達させるためには初期の十分な負荷投与が必要である。しかし、その負荷量についての統一された見解は未だ明らかにされていない。本研究では、体重に応じた TEIC 投与量が投与開始初期における血中濃度に及ぼす影響を検討した。さらに、投与量および血中濃度が細菌学的効果や副作用発現に及ぼす影響について解析した。

2016年1月から2016年12月の間に TEIC の投与を受けた 18 歳以上の患者のうち、3 日目に血中濃度測定を実施した 109 名を対象とした。体重当たりの投与量により患者を 3 群 (low-dose group :  $\geq 10$ ,  $< 20$  mg/kg/2 days, n=25, moderate-dose group :  $\geq 20$ ,  $< 30$  mg/kg/2 days, n=64, high-dose group : 30~50 mg/kg/2 days, n=20) に分類した。投与開始 3 日目の血中濃度は、low-dose group ( $13.6 \pm 8.2$   $\mu$ g/mL) に比べ moderate-dose group ( $22.7 \pm 7.4$   $\mu$ g/mL) および high-dose group ( $27.6 \pm 5.24$   $\mu$ g/mL) で有意に高かった ( $P < 0.01$ )。さらに、投与 3 日目の血中濃度測定において目標下限値である 15  $\mu$ g/mL を下回った割合は、low-dose group (52%) に比べ moderate-dose group (20.3%), high-dose group (0%) で有意に低かった ( $P < 0.001$ )。腎機能障害または肝機能障害が出現した割合については 3 群間で差は認められなかった。血液培養陽性患者の陰性化までの期間は、初回血中濃度目標到達群 ( $2.5 \pm 0.5$  日) に比べて未到達群 ( $10 \pm 8.6$  日) では有意に短かった ( $P < 0.05$ )。これらの結果は、早期に TEIC 目標血中濃度 : 15~30  $\mu$ g/mL を達成するには、一定量ではなく体重に応じて 30 mg/kg/2 days 以上の投与量が必要であることを強く示唆した。

**Key words:** teicoplanin, therapeutic drug monitoring, initial dose, body weight

## はじめに

Teicoplanin (TEIC) は methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) や methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci (MRCNS) を含むグラム陽性菌に対して優れた抗

菌活性を示すグリコペプチド系抗菌薬であり、広く臨床使用されている<sup>1)</sup>。定常状態における TEIC の分布容積は 0.9~1.6 L/kg と大きく、蛋白結合率が約 90% と高い<sup>2,3)</sup>。さらに、TEIC 血中濃度半減期は約 50 時間と長く、速やかに有効血中濃度に到達させるためには初期の十分な負荷投与が必要であ

\*京都府京都市左京区聖護院川原町 54

る<sup>4)</sup>。特に、投与開始後3~5日目のTEIC血中濃度が治療効果と関連することから<sup>5,6)</sup>、適切な初期投与量の設計が重要と考えられる。また、TEICの副作用である腎機能障害や肝機能障害は、血中薬物濃度に依存して起こるとされており、抗菌効果発現および副作用防止の観点から血中濃度モニタリング(therapeutic drug monitoring, TDM)の実施が推奨されている<sup>7)</sup>。TEICの添付文書(注射用タゴシット<sup>®</sup>)には血中濃度トラフ値の目標として5~10 µg/mL、敗血症などの重症感染症では10 µg/mL以上に保つことと記載されているが、最近の研究ではそれらを上回る血中濃度が必要であると指摘されている<sup>8,9)</sup>。抗菌薬TDMガイドライン2016では、1. TEICは血中濃度トラフ値20~30 µg/mLにおいて臨床効果・安全性が確認されている、2. TEIC血中濃度トラフ値が30 µg/mL以上では高い有効率が得られるとの報告はない、3. TEICの血中濃度トラフ値上昇に伴い肝機能障害、血小板減少および腎機能障害の発現頻度増加が報告されている、の3つの理由により、TEIC投与開始4日目における血中濃度トラフ値を15~30 µg/mLとすることが推奨されている<sup>10)</sup>。

しかし、TEICの添付文書に記載された標準的な負荷投与方法である「1回400 mgを投与初日のみ1日2回投与」では、投与早期に目標血中濃度である15~30 µg/mLに到達しない可能性が指摘されている<sup>9,11)</sup>。そのため、TEICの初期投与設計においては添付文書に記載された以上の負荷投与が必要とされており、通常「1回400 mgを2日間連続1日2回投与」が行われる<sup>10)</sup>。しかしながら、この2日間負荷投与方法においても目標血中濃度に到達しない症例が報告されており、最近ではさらなる高用量負荷投与方法の有用性が検討されている<sup>11~17)</sup>。

一方、MRSA菌血症は重症感染症の一つであり、14日死亡率は14.6%、90日死亡率は29.2%と高率であることが報告されている<sup>18)</sup>。菌血症患者の救命には、一刻も早い有効血中濃度の至適範囲到達が重要であるにもかかわらず、菌血症に対するTEICの効果的な初期投与設計においては統一された見解がまだないのが現状である。TEICを用いた治療における有効率と血中濃度の関連を調べた過去の研究では、白血球数、C反応性蛋白(C-reactive protein, CRP)、体温などの臨床所見<sup>12, 13, 16, 19)</sup>や細菌学的効果

を指標に検討されてきた。このうち、細菌学的効果の指標に関しては、治療の成功/失敗<sup>17, 20)</sup>、菌の消失/減少/不変<sup>4, 15, 21)</sup>、菌量の変化<sup>19)</sup>および治癒率<sup>14)</sup>と血中濃度との相関性が検討されている。しかし、TEICが投与された菌血症患者において血中濃度と血液培養陰性化までの期間の関連を調べた報告はない。

本研究では以下の2点を明らかにすることを目的とした。はじめに、TEICは固定用量が投与されることから体重が血中濃度に及ぼす影響が大きいと仮定し、体重に応じたTEIC投与量が投与開始初期における血中濃度に及ぼす影響を検討した。続いて、TEIC投与量および血中濃度が細菌学的効果や副作用発現に及ぼす影響を検討した。

## 1. 方法

### 1. 対象患者と調査期間

対象患者は京都大学医学部附属病院(以下、当院)に入院し、TEICの投与を実施した18歳以上の患者とした。調査期間は2016年1月から2016年12月の間とし、TEICが投与された148名のうち、3日目にTEIC血中濃度測定が行われた109名を解析対象とした。電子カルテより各患者の年齢、性別、体重、TEICの投与量および投与期間、TEIC血中濃度、TEIC投与開始から初回血中濃度測定までの総投与量、血清アルブミン値、血清クレアチニン値、推算糸球体ろ過速度(eGFR)、aspartate aminotransferase (AST)、alanine aminotransferase (ALT)、血液透析の有無、TEICを用いた治療の目的、血中濃度測定回数、培養結果を抽出した。

### 2. 負荷投与量と血中濃度との関連

TEICの血中濃度を測定した109例について、負荷投与量と血中濃度との関連を調査した。当院では、成人患者に対してTEICを開始する場合、初期投与設計として一律に1回400 mgを1日2回2日間投与(初日に1回400 mgを1日2回投与することが難しい場合は、初日1回400 mgを1日1回投与のみ)を行い、3日目に血中濃度の測定を行ってきた。そのため、負荷投与量は、TEIC投与開始から3日目の血中濃度測定までに投与された総量とした。体重当たりの負荷投与量により患者を3群(low-dose group:  $\geq 10$ ,  $< 20$  mg/kg/2 days, moderate-dose group:  $\geq 20$ ,  $< 30$  mg/kg/2 days, high-dose group:  $30 \sim 50$  mg/kg/2 days)に分け、投与開始から3日目の血中濃度を比較した。また、体重当た

りの1回投与量と血中濃度との関連を検討した。抗菌薬 TDM ガイドライン 2016<sup>10)</sup>を参考に、TEIC 1回投与量のカットオフを6 mg/kg, 6.7 mg/kg, 7.5 mg/kg, 10 mg/kgとして患者を5群に分け、血中濃度の比較を行った。さらに、腎機能による負荷投与量調節の必要性を検討するため、クレアチニンクリアランス (creatinine clearance, Ccr) に応じて患者を3群 (Ccr  $\geq$ 50 mL/min, 30 mL/min  $\leq$  Ccr <50 mL/min, Ccr <30 mL/min) に分けて、投与開始から3日目の血中濃度を比較した。なお、CcrはCockcroft-Gault式より算出した。加えて、血清アルブミン値2.5 g/dLをカットオフとして患者を2群に分け、血中濃度の比較を行った。

### 3. 負荷投与の有効性および安全性

有効性は細菌学的効果で評価し、カテーテル関連血流感染症と診断した患者のうち、MRSA および MRCNS が血液培養より陽性となった症例について、TEIC 投与開始から血液培養陰性化までの日数を算出した。

安全性に関しては、体重当たりの負荷投与量により分けた3群において、TEIC 投与期間中における腎機能障害および肝機能障害の発現割合を比較した。腎機能障害の定義は、TEIC 投与前の血清クレアチニン値を基準として、投与中に血清クレアチニン値の上昇が1.5倍未満の場合をGrade 1、1.5倍以上、3倍未満の場合をGrade 2とした。肝機能障害の定義は、TEIC 投与前のASTまたはALTを基準として、投与中にASTもしくはALTが当院で規定されている基準値 (AST: 13~33 U/L, ALT: 6~30 U/L) より3倍未満の場合をGrade 1、3倍以上、5倍未満の場合をGrade 2、5倍以上、20倍未満の場合をGrade 3とした。

### 4. 統計解析

名義変数の比較には、Fisherの正確確率検定を用い、連続変数の比較にはDunnの多重比較検定またはStudentのt検定を用いた。危険率5%以下 ( $P < 0.05$ ) を統計学的に有意と判定した。解析にはGraphPad PRISM (GraphPad Software Inc., San Diego, CA) およびSPSSソフトウェア (version 22 for MAC OS, IBM Corp., Chicago, IL) を用いた。

### 5. 倫理的配慮

本研究は、京都大学大学院医学研究科・医学部および当院医の倫理委員会の承認 (疫学研究: R0545)

を得て行った。

## II. 結果

### 1. 患者背景

体重当たりのTEIC負荷投与量に応じて患者を3群に分けたところ、low-dose group, moderate-dose group および high-dose group はそれぞれ25名、64名、20名となった。患者背景を比較したところ、男女比は、low-dose group, moderate-dose group および high-dose group において、それぞれ21/4, 43/21, 5/15であり、3群間で有意な差が認められた ( $P < 0.001$ , Table 1)。体重についても、75.3  $\pm$  14.3 kg (low-dose group), 59.7  $\pm$  12.8 kg (moderate-dose group), 43.4  $\pm$  5.3 kg (high-dose group) と3群間で有意な差が認められた ( $P < 0.0001$ )。その他の項目においては、有意な差は認められなかった。TEICを適用した疾患は、発熱性好中球減少症、腹腔内感染症、カテーテル関連血流感染症、呼吸器感染症、皮膚軟部組織感染症、感染性心内膜炎およびその他であった。なお、カテーテル関連血流感染症症例では、全例においてカテーテル抜去または入れ替えが行われていた。対象患者の培養検査からの検出菌をTable 2に示す。MRSAは16名 (low-dose group: 6名, moderate-dose group: 8名および high-dose group: 2名), MRCNSは10名 (low-dose group: 2名, moderate-dose group: 6名および high-dose group: 2名) で検出された。発熱性好中球減少症や腹腔内感染症患者においてMRCNSを治療のターゲットとした症例はいなかった。

### 2. 負荷投与量と血中濃度との関連

体重当たりのTEIC負荷投与量と投与開始3日目における血中濃度の相関を検討した (Fig. 1-1)。TEIC投与開始から3日目における血中濃度は、low-dose group, moderate-dose group および high-dose group において、それぞれ13.6  $\pm$  8.2, 22.7  $\pm$  7.4 および 27.6  $\pm$  5.24  $\mu$ g/mLであった。Low-dose groupに比べ moderate-dose group, high-dose groupで血中濃度は有意に高かった ( $P < 0.01$ )。3群間において、TEIC投与開始3日目の血中濃度測定が目標下限値である15  $\mu$ g/mLを下回った割合、目標上限値である30  $\mu$ g/mLを超えた割合および目標範囲内である15~30  $\mu$ g/mLに到達した割合をTable 3に示す。15  $\mu$ g/mLを下回った割合は、low-dose group, moderate-dose group および high-

Table 1. Clinical characteristics of the patients

	Low-dose group	Moderate-dose group	High-dose group	P value
Number of patients (n)	25	64	20	—
Gender (male/female)	21/4	43/21	5/15	<0.001
Age (years)	60.1 ± 12.6	61.5 ± 16.8	60.9 ± 17.9	0.936
Body weight (kg)	75.3 ± 14.3	59.7 ± 12.8	43.4 ± 5.3	<0.0001
Duration of teicoplanin therapy (days)	10.0 ± 5.2	10.7 ± 10.7	12.7 ± 8.1	0.364
Loading dose for two days (mg/kg)	16.9 ± 2.3	24.3 ± 2.5	37.4 ± 4.7	<0.0001
Albumin (g/dL)	2.7 ± 0.6	2.7 ± 0.7	2.9 ± 0.6	0.483
Serum creatinine (mg/dL)	1.7 ± 1.5	1.3 ± 1.0	1.3 ± 1.7	0.348
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	74.7 ± 122.3	67.2 ± 41.2	78.5 ± 50.6	0.782
Hemodialysis	3 (12%)	7 (11%)	4 (20%)	0.531
Type of infection				
Febrile neutropenia	3 (12%)	11 (17%)	3 (15%)	0.829
Intraabdominal	4 (16%)	9 (14%)	2 (10%)	0.928
CRBSI	8 (32%)	13 (20%)	4 (20%)	0.473
Respiratory	1 (4%)	4 (6%)	4 (20%)	0.098
Skin and soft tissue	1 (4%)	4 (6%)	3 (15%)	0.402
Infective endocarditis	1 (4%)	1 (2%)	0 (0%)	0.657
Other	7 (28%)	22 (35%)	4 (20%)	0.455

Patients were divided into three groups according to the initial dose used: low-dose group ( $\geq 10$ ,  $< 20$  mg/kg/2 days, n = 25); moderate-dose group ( $\geq 20$ ,  $< 30$  mg/kg/2 days, n = 64); high-dose group (30-50 mg/kg for 2 days, n = 20). All data, except gender, type of infection and number of patients under hemodialysis are shown as means  $\pm$  SD. Gender, hemodialysis and type of infection are presented as number of patients (percentage).

eGFR, estimated glomerular filtration rate; CRBSI, catheter-related blood stream infection.

Table 2. Bacteria isolated in each of the dose groups

Bacteria	Low-dose group	Moderate-dose group	High-dose group
MRSA	6 (24%)	8 (12.5%)	2 (10%)
MSSA	1 (4%)	2 (3.1%)	2 (10%)
MRCNS	2 (8%)	6 (9.4%)	2 (10%)
MSCNS	1 (4%)	9 (14.1%)	1 (5%)
<i>E. faecium</i>	2 (8%)	5 (7.8%)	2 (10%)
<i>C. jeikeium</i>	1 (4%)	1 (1.6%)	0 (0%)
Others	4 (16%)	4 (6.3%)	2 (10%)
No growth	8 (32%)	29 (45.2%)	9 (45%)

Patients were divided into three groups according to the initial dose used: low-dose group ( $\geq 10$ ,  $< 20$  mg/kg/2 days, n = 25); moderate-dose group ( $\geq 20$ ,  $< 30$  mg/kg/2 days, n = 64); high-dose group (30-50 mg/kg for 2 days, n = 20).

Results are represented as number of patients (percentage).

MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; MRCNS, methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci; MSCNS, methicillin-sensitive coagulase-negative staphylococci; *E. faecium*, *Enterococcus faecium*; *C. jeikeium*, *Corynebacterium jeikeium*.

dose group において、それぞれ 52, 20.3 および 0% であり、low-dose group に比べ moderate-dose group, high-dose group で有意に低かった ( $P < 0.001$ )。一方で、30  $\mu$ g/mL を超えた割合は、low-dose group, moderate-dose group および high-dose

group において、それぞれ 0, 20.3 および 35% であり、low-dose group に比べ moderate-dose group, high-dose group で有意に高かった ( $P < 0.01$ )。これらの結果は TEIC 投与開始から血中濃度測定までの投与回数による影響を受けることを考慮し、1回

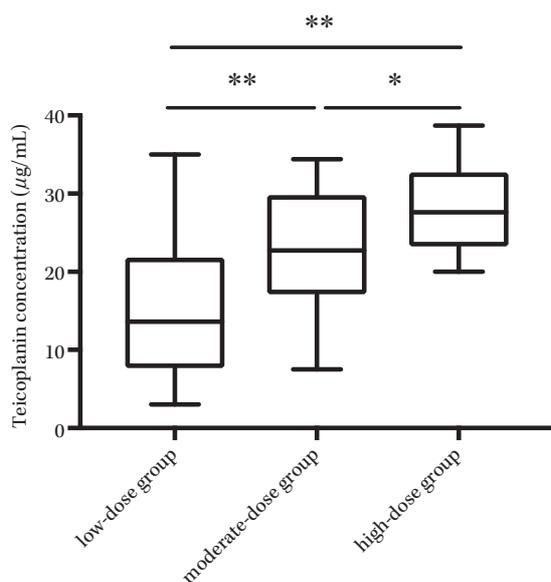


Fig. 1-1. Association between the dosing regimen and the trough concentration of teicoplanin on the third day.

Low-dose group ( $\geq 10, < 20$  mg/kg/2 days, n = 25); moderate-dose group ( $\geq 20, < 30$  mg/kg/2 days, n = 64); high-dose group (30-50 mg/kg for 2 days, n = 20). \* : P < 0.05. \*\* : P < 0.01.

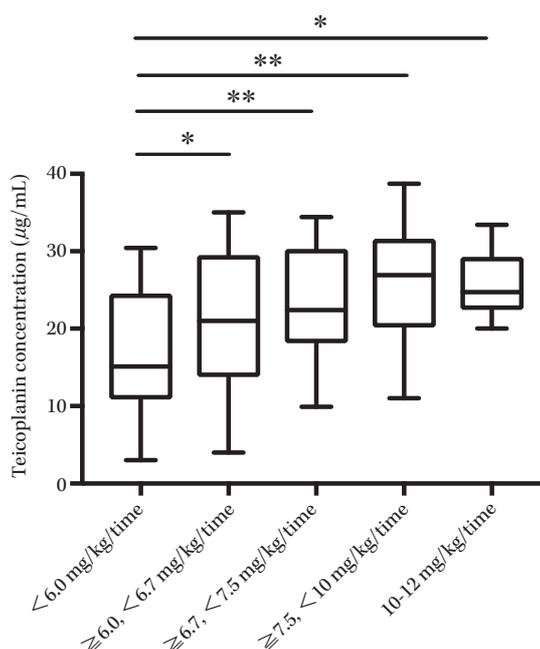


Fig. 1-2. Association between the teicoplanin dose per administration and the trough concentration of teicoplanin on the third day.

\* : P < 0.05. \*\* : P < 0.01.

Table 3. The proportion of patients in whom teicoplanin concentrations in the target range were achieved

TEIC concentration on the 3rd day ( $\mu\text{g/mL}$ )	Low-dose group	Moderate-dose group	High-dose group	P value
< 15	13 (52%)	13 (20.3%)	0 (0%)	< 0.001
15-30	12 (48%)	38 (59.4%)	13 (65%)	0.505
> 30	0 (0%)	13 (20.3%)	7 (35%)	< 0.01

Patients were divided into three groups according to the initial dose used: low-dose group ( $\geq 10, < 20$  mg/kg/2 days, n = 25); moderate-dose group ( $\geq 20, < 30$  mg/kg/2 days, n = 64); high-dose group (30-50 mg/kg for 2 days, n = 20).

Results are represented as number of patients (percentage).

TEIC, Teicoplanin.

あたりの投与量による TEIC 血中濃度の比較を行った (Fig. 1-2)。1 回あたりの TEIC 投与量が  $< 6.0$  mg/kg/time であった患者群では、その他の患者群と比較して、3 日目における TEIC 血中濃度が有意に低かった (Fig. 1-2)。TEIC 投与前の腎機能を、 $\text{Ccr} \geq 50$  mL/min,  $30$  mL/min  $\leq$   $\text{Ccr} < 50$  mL/min,  $\text{Ccr} < 30$  mL/min に分けて初回血中濃度を比較したところ、有意な差は認められなかった ( $\text{Ccr} \geq 50$  mL/min :  $23.9 \pm 8.0$   $\mu\text{g/mL}$ ,  $30$  mL/min  $\leq$   $\text{Ccr} < 50$  mL/min :  $23.2 \pm 7.3$   $\mu\text{g/mL}$ ,  $\text{Ccr} < 30$  mL/min :  $20.5 \pm 8.7$   $\mu\text{g/mL}$ ,  $P=0.154$ ) (Fig. 2)。また、TEIC

投与前の血清アルブミン値と血中濃度の相関を検討した結果、TEIC 投与前の血清アルブミン値が  $2.5$  g/dL 未満 ( $< 2.5$  g/dL) に比べ  $2.5$  g/dL 以上 ( $\geq 2.5$  g/dL) で血中濃度は有意に高かった ( $< 2.5$  g/dL :  $19.4 \pm 7.9$   $\mu\text{g/mL}$ ,  $\geq 2.5$  g/dL :  $22.9 \pm 8.3$   $\mu\text{g/mL}$ ,  $P < 0.05$ ) (Fig. 3)。

### 3. 腎機能障害および肝機能障害の発現割合

TEIC 投与期間中における腎機能障害および肝機能障害の発現頻度を Table 4 に示す。血清クレアチン値の上昇は、low-dose group, moderate-dose group および high-dose group において、Grade 1

が 40, 50 および 55%, Grade 2 が 16, 7.8 および 10% であった。AST 上昇は, low-dose group, moderate-dose group および high-dose group において, Grade 1 が 12, 12.5 および 10%, Grade 2 が 8, 4.7 および 0% であった。ALT 上昇は, low-dose group, moderate-dose group および high-dose group において, Grade 1 が 4, 12.5 および 5%, Grade 2 が 4, 3.1 および 5%, Grade 3 が 4, 1.5 および 0% であった。いずれの副作用も 3 群間で有意な差は認められ

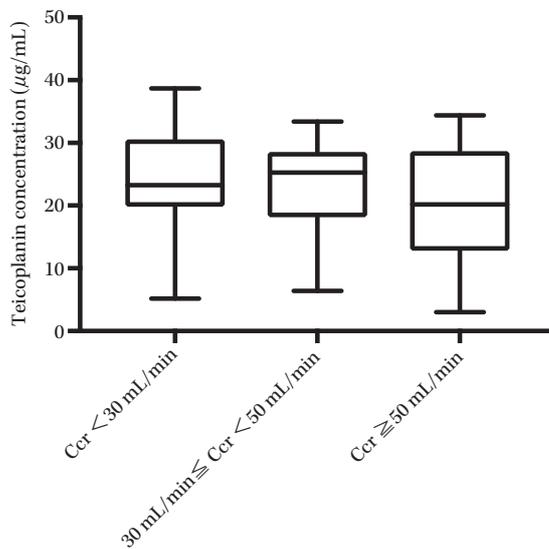


Fig. 2. Effect of renal function on the trough concentration of teicoplanin on the third day. Ccr, creatinine clearance.

なかった。

#### 4. 菌血症患者における血液培養陰性化までの期間

カテーテル関連血流感染症患者 25 例のうち, MRSA および MRCNS が血液培養より陽性となった症例 19 名について, 血液培養陰性化までの期間を調査した (Fig. 4-1)。3 群間に分けて血液培養陰性化までの期間を比較したが有意な差は認められなかった (low-dose group :  $5.0 \pm 0$  日, moderate-dose group :  $4.1 \pm 2.0$  日, high-dose group :  $2.5 \pm 0.5$  日,  $P=0.189$ )。一方, TEIC 血中濃度初回測定時における目標血中濃度への到達の有無と血液培養陰性化ま

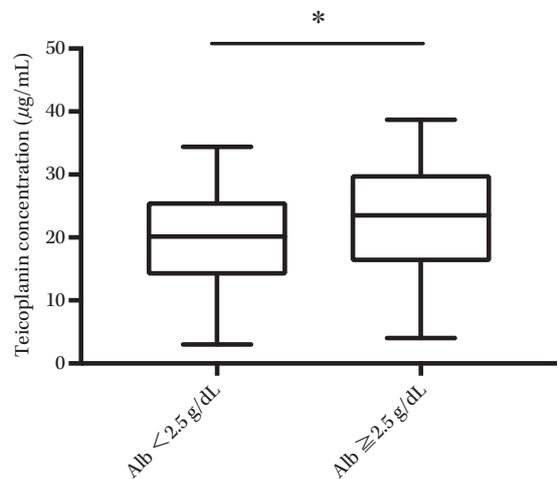


Fig. 3. Effect of serum albumin on the trough concentration of teicoplanin on the third day. Alb, albumin. \*:  $P < 0.05$ .

Table 4. The incidence rates of nephrotoxicity and hepatotoxicity

	Low-dose group	Moderate-dose group	High-dose group	P value
Nephrotoxicity				
Creatinine increased				
Grade 1	10 (40%)	32 (50%)	11 (55%)	0.721
Grade 2	4 (16%)	5 (7.8%)	2 (10%)	0.455
Hepatotoxicity				
AST increased				
Grade 1	3 (12%)	8 (12.5%)	2 (10%)	1.000
Grade 2	2 (8%)	3 (4.7%)	0 (0%)	0.577
ALT increased				
Grade 1	1 (4%)	8 (12.5%)	1 (5%)	0.522
Grade 2	1 (4%)	2 (3.1%)	1 (5%)	0.812
Grade 3	1 (4%)	1 (1.5%)	0 (0%)	0.657

Patients were divided into three groups according to the initial dose used: low-dose group ( $\geq 10, < 20$  mg/kg/2 days,  $n = 25$ ); moderate-dose group ( $\geq 20, < 30$  mg/kg/2 days,  $n = 64$ ); high-dose group (30-50 mg/kg for 2 days,  $n = 20$ ). Results are represented as number of patients (percentage).

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

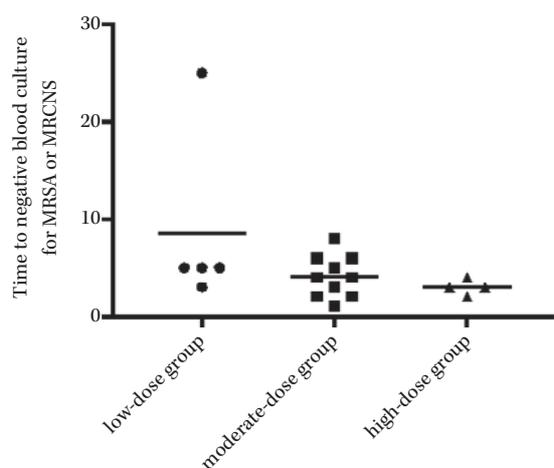


Fig. 4-1. Association between the dosing regimen and time needed to achieve a biological outcome. MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSCNS, methicillin-sensitive coagulase-negative staphylococci. Low-dose group ( $\geq 10$ ,  $< 20$  mg/kg/2 days, n = 5); moderate-dose group ( $\geq 20$ ,  $< 30$  mg/kg/2 days, n = 10), high-dose group (30-50 mg/kg for 2 days, n = 4). Circles, squares and triangles denote the low-dose group, moderate-dose group and high-dose group, respectively.

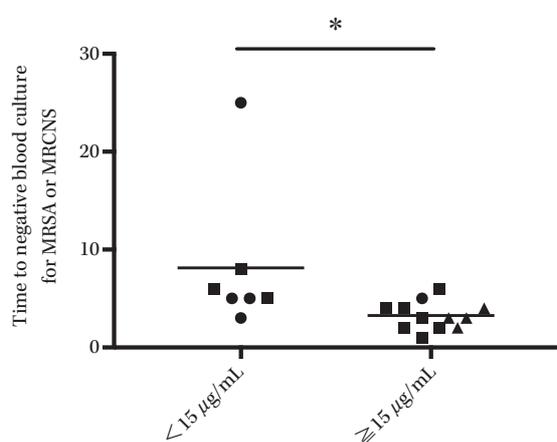


Fig. 4-2. Association between the trough concentration of teicoplanin on the third day and the time needed to achieve a biological outcome. MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSCNS, methicillin-sensitive coagulase-negative staphylococci. \*:  $P < 0.05$ .  $< 15 \mu\text{g/mL}$  (n = 7),  $\geq 15 \mu\text{g/mL}$  (n = 12). Circles, squares and triangles denote the low-dose group, moderate-dose group and high-dose group, respectively.

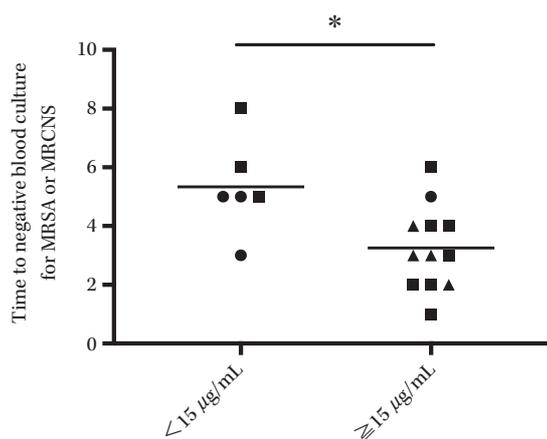


Fig. 4-3. Association between the trough concentration of teicoplanin on the third day and the time needed to achieve a biological outcome. MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSCNS, methicillin-sensitive coagulase-negative staphylococci. \*:  $P < 0.05$ .  $< 15 \mu\text{g/mL}$  (n = 6),  $\geq 15 \mu\text{g/mL}$  (n = 12). The excluded case (25 days) in which a longer time was needed for a negative blood culture to be achieved than in other cases. Circles, squares and triangles denote the low-dose group, moderate-dose group and high-dose group, respectively.

での期間を比較した結果、目標血中濃度未到達群 ( $< 15 \mu\text{g/mL}$ ) に比べて目標血中濃度到達群 ( $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ ) では、血液培養が陰性化するまでの期間が有意に短かった ( $< 15 \mu\text{g/mL}$ :  $10 \pm 8.6$  日,  $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ :  $2.5 \pm 0.5$  日,  $P < 0.05$ ) (Fig. 4.2)。なお、目標血中濃度未到達群 ( $< 15 \mu\text{g/mL}$ ) において他の症例より血液培養陰性化までの期間が大きく上回った症例 (25 日間) を除外し再解析を実施したが、結果に影響はなかった ( $< 15 \mu\text{g/mL}$ :  $5.3 \pm 0.6$  日,  $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ :  $2.5 \pm 0.5$  日,  $P < 0.05$ ) (Fig. 4.3)。

### III. 考察

TEIC は蛋白結合率が約 90% と高く血中濃度半減期が約 50 時間と長いことから、速やかに有効血中濃度へ到達させるため投与初期に負荷投与が必要である<sup>4)</sup>。また、TEIC の治療効果を高め、副作用発現を予防するためには、TDM を実施し適切なタイミングで血中濃度を確認することが必要とされている<sup>7)</sup>。グリコペプチド系抗菌薬の TDM に関する全国調査によると、78.3% の施設において TEIC の TDM は外注検査であると報告されている<sup>22)</sup>。外注検査の場合、検査結果の判明に時間を要することか

ら、初期投与量が不足してしまうと再度負荷投与を行うまでの期間が長くなり、結果として治療早期の血中濃度が不足し治療失敗につながると報告されている<sup>23)</sup>。そのため、初回血中濃度測定において目標濃度への到達を確実にする投与方法の確立と実施が求められている。そこで本研究では、体重当たりの負荷投与量に注目し、体重に応じた初期投与設計の有効性と安全性を検討した。

体重当たりの TEIC 負荷投与量が  $\geq 10$ ,  $< 20$  mg/kg/2 days,  $\geq 20$ ,  $< 30$  mg/kg/2 days, 30~50 mg/kg/2 days のいずれの場合においても、投与開始3日目における目標血中濃度 15~30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  へ到達した割合に有意な差は認められなかった。一方、目標血中濃度下限値である 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  に到達しなかった割合は、Table 3 に示すように、負荷投与量が多くなるに従ってその割合が減少した。したがって、 $\geq 10$ ,  $< 20$  mg/kg/2 days や  $\geq 20$ ,  $< 30$  mg/kg/2 days の投与量では不十分であり、確実に有効血中濃度域へ到達させるためには 30~50 mg/kg/2 days 以上の投与量が必要であることが示唆された。

MRSA 菌血症における第一選択薬は vancomycin (VCM) であるが、TEIC は好中球減少患者に発症したグラム陽性菌による菌血症に対して、第一選択薬の VCM と同程度の有効性を示し、安全性は TEIC のほうが優れていると報告されている<sup>24)</sup>。TEIC の投与初期における血中濃度に関しては、分布容積の大きさによる影響を受け、腎機能の影響は受けないと考えられている<sup>25)</sup>。そのため、TEIC の負荷投与は腎機能が低下している場合でも一般的には減量が不要とされている<sup>26)</sup>。本研究においても、腎機能別に患者群を分けて初回血中濃度を比較したが有意な差は認められなかった。これらの結果は、TEIC 投与開始3日目において血中濃度を 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上へ到達させるためには、腎機能にかかわらず 30 mg/kg/2 days 以上の投与量が必要であることを強く示すものである。

TEIC は蛋白結合率が約 90% と高く、ほとんどが血清アルブミンと結合している。そのため、血清アルブミン値が変動することで、TEIC の総濃度および遊離型濃度に影響を及ぼす可能性が考えられる。低アルブミン血症の患者では、TEIC 遊離型分率の増加が報告されている<sup>27)</sup>。特に、血清アルブミン値が 2.5 g/dL 未満の場合にその傾向が顕著であるこ

とが示されている<sup>28)</sup>。本研究では、TEIC 投与前の血清アルブミン値と血中濃度の相関を検討した結果、TEIC 投与前の血清アルブミン値が 2.5 g/dL 以上に比べ 2.5 g/dL 未満で血中濃度は有意に低かった ( $P < 0.05$ ) (Fig. 3)。安井らは、低アルブミン血症の患者では、正常患者に比べて血清中における遊離型濃度の比率がより高くなるため、TEIC の組織移行性が増加し分布容積が大きくなることで、血清中の TEIC 総濃度は低値を示す傾向にあると報告している<sup>29)</sup>。このことから、TEIC 投与前の血清アルブミン値が 2.5 g/dL 未満の患者では、より積極的な負荷投与が必要であると考えられる。

一方で、TEIC 投与開始3日目の血中濃度測定において、目標上限値である 30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を上回った割合は、 $\geq 10$ ,  $< 20$  mg/kg/2 days : 0%,  $\geq 20$ ,  $< 30$  mg/kg/2 days : 20.3%, 30~50 mg/kg/2 days : 35% と、負荷投与量が多くなるに従ってその割合が増加した ( $P < 0.01$ ) (Table 3)。TEIC 投与は血中濃度上昇に伴う腎機能障害や肝機能障害が生じ、特に血中濃度が 40~60  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上でそれらの発現頻度の増加が報告されている<sup>30,31)</sup>。体重当たりの TEIC 負荷投与量が 20 mg/kg/2 days 以上の場合において、TEIC の血中濃度が目標上限値である 30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を上回る症例が認められたが、TEIC 投与中における腎機能障害および肝機能障害の発現割合は 3 群間に有意な差はなかった。したがって、20 mg/kg/2 days 以上の負荷投与方法においても安全性は確保されると考えられた (Table 4)。

有効性についての検討では、MRSA および MRCNS が血液培養より陽性となったカテーテル関連血流感染症の 19 名を対象にしたが、菌血症患者の血液培養陰性化までの期間は、TEIC 負荷投与量にかかわらず 3 群間で有意な差が認められなかった。しかし、TEIC 初回血中濃度のカットオフ値を 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  として調査した結果、目標血中濃度未到達群 ( $< 15$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) に比べて目標血中濃度到達群 ( $\geq 15$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) では、血液培養が陰性化するまでの期間が有意に短かった ( $P < 0.05$ ) (Fig. 4)。発熱性好中球減少症、菌血症、感染性心内膜炎、骨関節感染症などの重症感染症の場合では、TEIC 血中濃度トラフ値が 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下において治療失敗例が報告されている<sup>10)</sup>。中でも MRSA 菌血症は予後が悪く一刻も早い血液培養の陰性化が必要であり、

そのためには投与初期における抗菌薬の十分な血中濃度が必要とされる。本結果は、TEIC 血中濃度 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上で血液培養陰性化までの期間の短縮を認めており、他の細菌学的効果を指標にした先行研究<sup>4, 14, 15, 17, 19-21)</sup>と一致する内容であった。

本研究の限界は次のようなものが考えられる。まず1つ目に、当院のように投与2日目に2回投与を行い3日目にTDMを行うケースでは、最終投与から12時間程度しか経っておらず正確な血中濃度が評価できない可能性があり、2016年に改訂された抗菌薬TDMガイドライン<sup>10)</sup>では4日目にTDMを実施することが推奨されている。そのため、4日目にTDMを実施した場合の有効性および安全性についても今後検証が必要であると考ええる。2つ目に、low-dose group, moderate-dose group, high-dose group内における各血中濃度域の症例 (<15, 15~30, >30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  や <15,  $\geq 15$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) と血液培養が陰性化するまでの期間との関連については、症例数が少ないため統計解析が実施できていない。より正確な初期投与量を設定するためには、症例を重ね、さらなる研究が必要と考える。

本研究から、成人患者でのTEIC初期投与設計においては、体重に応じた初期投与量設定の重要性が明らかとなった。早期にTEICの目標血中濃度：15~30  $\mu\text{g}/\text{mL}$ を達成するには、腎機能にかかわらず少なくとも30 mg/kg/2 days以上の投与量が必要であることが強く示唆された。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

## 文献

- 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
- Assandri A, Bernareggi A: Binding of teicoplanin to human serum albumin. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 33: 191-5
- Rowland M: Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18: 184-209
- 野口周作, 上田康晴, 渋谷正則, 此松晶子, 伊藤淳雄, 島田慰彦, 他: 救命救急医療におけるテイコプラニン (TEIC) 高用量投与設計法の検討. *医療薬学* 2008; 34: 662-70
- 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
- Pea F, Viale P, Candoni A, Pavan F, Pagani L, Damiani D, et al: Teicoplanin in patients with acute leukaemia and febrile neutropenia: a special population benefiting from higher dosages. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 405-15
- Nathwani D, Barlow G D, Ajdukiewicz K, Gray K, Morrison J, Clift B, et al: Cost-minimization analysis and audit of antibiotic management of bone and joint infections with ambulatory teicoplanin, in-patient care or outpatient oral linezolid therapy. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 391-6
- Niwa T, Imanishi Y, Ohmori T, Matsuura K, Murakami N, Itoh Y: Significance of individual adjustment of initial loading dosage of teicoplanin based on population pharmacokinetics. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 507-10
- 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
- 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
- Brink A J, Richards G A, Cummins R R, Lambson J, Gauteng Understanding Teicoplanin Serum levels (GUTS) study group: Recommendations to achieve rapid therapeutic teicoplanin plasma concentrations in adult hospitalised patients treated for sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: 455-8
- 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
- Nakamura A, Takasu O, Sakai Y, Sakamoto T, Yamashita N, Mori S, et al: Development of a teicoplanin loading regimen that rapidly achieves target serum concentrations in critically ill patients with severe infections. *J Infect Chemother* 2015; 21: 449-55
- Matsumoto K, Kanazawa N, Watanabe E, Yokoyama Y, Fukamizu T, Shimodozono Y, et al: Development of initial loading procedure for teicoplanin in critically ill patients with severe infections. *Biol Pharm Bull* 2013; 36: 1024-6
- 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
- Seki M, Yabuno K, Miyawaki K, Miwa Y, Tomono K: Loading regimen required to rapidly achieve therapeutic trough plasma concentration of teicoplanin and evaluation of clinical features. *Clin Pharmacol* 2012; 4: 71-5
- 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
- Kaasch A J, Barlow G, Edgeworth J D, Fowler

- V G Jr, Hellmich M, Hopkins S, et al: *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: A pooled analysis of five prospective, observational studies. *J Infect* 2014; 68: 242-51
- 19) 町田聖治, 羽生道弥, 富田敏章, 福島将友, 増田和久: 心臓血管手術後の MRSA 感染症に対するテイコプラニン高用量負荷投与後の有効性, 安全性および血漿中濃度について。TDM 研究 2011; 28: 51-9
- 20) Lee C H, Tsai C Y, Li C C, Chien C C, Liu J W: Teicoplanin therapy for MRSA bacteraemia: a retrospective study emphasizing the importance of maintenance dosing in improving clinical outcomes. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 257-63
- 21) 満田正樹, 野口恵子, 小浴貴子, 辻直子, 野際俊希, 松原史典, 他: テイコプラニン高用量負荷投与の有効性について。TDM 研究 2009; 26: 14-20
- 22) 植田貴史, 竹末芳生, 中嶋一彦, 一木 薫, 土井田明弘, 和田恭直, 他: グリコペプチド系抗菌薬の TDM に関する全国アンケート調査—抗菌薬 TDM ガイドラインとの比較—。日化療会誌 2015; 63: 357-64
- 23) 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
- 24) Rolston K V, Nguyen H, Amos G, Elting L, Fainstein V, Bodey G P: A randomized double-blind trial of vancomycin versus teicoplanin for the treatment of gram-positive bacteremia in patients with cancer. *J Infect Dis* 1994; 169: 350-5
- 25) 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。日化療会誌 2013; 61: 157-61
- 26) 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
- 27) Brink A J, Richards G A, Lautenbach E E, Rapeport N, Schillack V, van Niekerk L, et al: Albumin concentration significantly impacts on free teicoplanin plasma concentrations in non-critically ill patients with chronic bone sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 45: 647-51
- 28) 矢野良一, 中村敏明, 脇屋義文, 政田幹夫: Teicoplanin 投与時の負荷投与量の評価—遊離型 Teicoplanin 濃度を考慮に入れたアプローチ。臨床薬理 2004; 35: 9-14
- 29) 安井友佳子, 藤本卓司, 阿南節子, 安井裕之: 低アルブミン血症患者を対象とした遊離型薬物濃度にもとづく Teicoplanin 負荷投与量の提案。環境感染誌 2008; 23: 19-26
- 30) Wilson A P: Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10: 143-52
- 31) Yoshida M, Matzno S, Namba H, Nishikata M, Matsuyama K: Statistical analysis of the adverse effects of glycopeptide antibiotics, based on pharmacokinetics and toxicokinetics (PK/TK). *J Infect Chemother* 2006; 12: 114-8

## Efficacy and safety of the initial dose of teicoplanin adjusted for the body weight

Yoshiki Katada<sup>1,2)</sup>, Syunsaku Nakagawa<sup>1)</sup>, Hitomi Yamashima<sup>1)</sup>, Mitsuhiro Sugimoto<sup>1)</sup>, Masanori Kimata<sup>1)</sup>, Yuko Yoshida<sup>1)</sup>, Yuya Matsuda<sup>1)</sup>, Yu Takahashi<sup>1)</sup>, Kotaro Itoharu<sup>1)</sup>, Noriaki Kitada<sup>1)</sup>, Satoshi Imai<sup>1)</sup>, Sachio Fukatsu<sup>1)</sup>, Masahiro Tsuda<sup>1)</sup>, Atsushi Yonezawa<sup>1)</sup>, Takayuki Nakagawa<sup>1)</sup>, Masaki Yamamoto<sup>2,3)</sup>, Yasufumi Matsumura<sup>2,3)</sup>, Miki Nagao<sup>2,3)</sup> and Kazuo Matsubara<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Kyoto University Hospital, 54 Kawahara, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto, Japan

<sup>2)</sup> Department of Infection Control and Prevention, Kyoto University Hospital

<sup>3)</sup> Department of Clinical Laboratory Medicine, Kyoto University Hospital

Since teicoplanin (TEIC) has a long elimination half-life, it takes a long time for the steady state concentration to be achieved. Therefore, a loading dose is required for a therapeutic concentration (15-30  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) to be achieved rapidly. However, the optimal TEIC loading dose method needed to achieve therapeutic concentrations is not yet known. In the present study, we retrospectively investigated the relationship between the initial TEIC dosage based on the body weight and the serum concentration of the drug on the third day. Also, we studied the clinical efficacy and safety of TEIC in relation to the initial dose of TEIC used. From January 2016 to December 2016, a total of 109 adult inpatients received TEIC at Kyoto University Hospital, and the serum levels of the drug were measured on the third administration day. The patients were divided into three dose groups: the low-dose group:  $\geq 10$ ,  $< 20$  mg/kg/2 days ( $n=25$ ); moderate-dose group:  $\geq 20$ ,  $< 30$  mg/kg/2 days ( $n=64$ ); high-dose group: 30-50 mg/kg/2 days ( $n=20$ ). The TEIC concentrations were significantly higher in the high-dose and moderate-dose groups than in the low-dose group ( $13.6 \pm 8.2$ ,  $22.7 \pm 7.4$ , and  $27.6 \pm 5.24$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectively;  $P < 0.01$ ). The proportion of patients who failed to achieve serum TEIC levels of at least 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  was 52% in the low-dose group, 20.3% in the moderate-dose group, and 0% in the low-dose group ( $P < 0.001$ ). There were no significant differences in the incidence of nephrotoxicity or hepatotoxicity among the three groups. The time to achieve a blood culture-negative state was significantly shorter in patients with serum TEIC concentrations of  $\geq 15$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  than in those with  $< 15$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  ( $10 \pm 8.6$  and  $2.5 \pm 0.5$  days, respectively;  $P < 0.05$ ). Thus, for rapid achievement of the target concentration, we strongly recommend that the initial loading dose should be over 30 mg/kg for 2 days (15-30  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ).