

eGFR 10~40 mL/min/1.73 m²の患者における teicoplanin の高用量負荷投与に関する検討

太田 愛子¹⁾・梅村 拓巳^{1,2)}・伊藤 雄紀¹⁾・武藤 義和^{2,3)}・山田 哲也¹⁾・市原 利彦²⁾

¹⁾ 公立陶生病院薬剤部*

²⁾ 同 感染制御部

³⁾ 同 感染症内科

受付日：2021年8月11日 受理日：2022年3月4日

日本化学療法学会と日本 TDM 学会が共同で出版している『抗菌薬 TDM ガイドライン 2016』では初回の TDM にてテイコプラニンのトラフ値を 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上とするためには一般的な初期投与設計では不十分であるとして、高用量負荷投与の必要性が示されている。しかし腎機能低下患者への初期投与設計における高用量負荷投与の見解は限られていることから、われわれは腎機能低下患者を対象に、テイコプラニンの初期投与設計が初回トラフ値へ与える影響および安全性に関して検討を行った。

2007年5月から2020年11月までに当院にてテイコプラニンの投与を受けた eGFR 10~40 mL/min/1.73 m²の患者を体重あたりによる最初の3日間でのテイコプラニンの総投与量によって、推奨量群 (26.8~33.5 mg/kg/3 days) と、高用量群 (33.5~50 mg/kg/3 days) とした2グループのいずれかに割り当て、各群の初回トラフ値 15 $\mu\text{g/mL}$ および 20 $\mu\text{g/mL}$ の達成割合ならびに腎機能障害と肝機能障害発現の有無をそれぞれ後方視的に調査した。

対象は79例であり、年齢76 (± 9.6) 歳、男性60例 (75.9%)、推奨量群18例 (22.8%) であった。初回トラフ値 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上の達成は、推奨量群11例 (61.1%)、高用量群54例 (88.5%) と増加し ($P < 0.05$)、初回トラフ値 20 $\mu\text{g/mL}$ 以上の達成は、推奨量群2例 (11.1%)、高用量群42例 (68.9%) と増加した ($P < 0.05$)。肝機能障害は推奨量群、高用量群それぞれ2例 (11.1%)、5例 (8.2%) に、腎機能障害は3例 (16.7%)、9例 (14.8%) に認められた。

トラフ値 15 $\mu\text{g/mL}$ および 20 $\mu\text{g/mL}$ 以上を目標に投与する場合、腎機能低下患者においては現行のガイドライン推奨の用量よりも高用量にて負荷投与を行うことで、腎機能障害・肝機能障害などの副作用リスクの上昇を伴うことなく早期に必要なトラフ値に到達させることが可能であった。

Key words: TDM, teicoplanin, loading dose, renal dysfunction

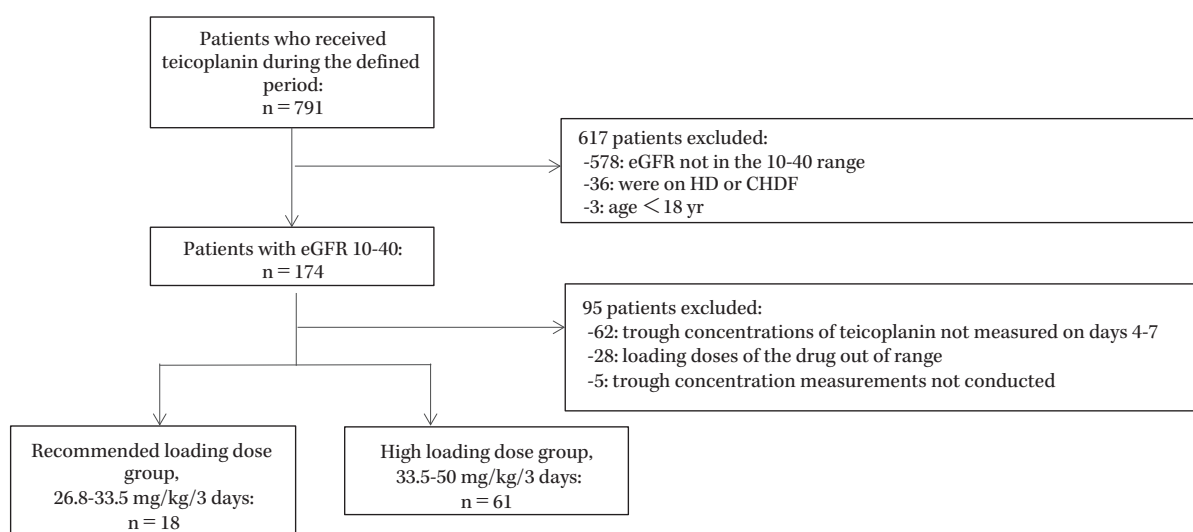
はじめに

テイコプラニンは分布容積が大きく血中消失半減期が約50時間と長い¹⁾ため、早期に血中濃度を定常状態に到達させるために負荷投与の実施が推奨されている²⁾。添付文書³⁾では、“通常、成人にはテイコプラニンとして初日400 mg又は800 mgを2回に

分け、以後1日1回200 mg又は400 mgを30分以上かけて点滴静注する”とされているが、初回の TDM にてテイコプラニンのトラフ値を 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上とするためには添付文書で示されるような一般的な初期投与では不十分として、より高用量での初期投与設計の必要性が示されている²⁾。

テイコプラニンの高用量負荷投与に関する報告は

*愛知県瀬戸市西追分町160



eGFR: estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m²)

Fig. 1. Flow-chart showing selection of patients who had been treated with teicoplanin for the study.

多数あり、トラフ値として15~30 μg/mLを得るためには、MRSA 感染症においては10~12 mg/kg 12時間ごとを5回投与することが必要⁴⁾とする報告や、ICU患者においては11~15 mg/kgを12時間ごとに3回投与することが望ましい⁵⁾とする報告、また高用量負荷投与によって治療成績が向上した⁶⁾とする報告が正常な腎機能を有する患者においてされている。加えて、腎機能低下患者に対して、過去の報告ではCockcroft-Gault式による推定クレアチニンクリアランス (creatinine clearance, Ccr) を用いた固定用量により負荷投与量とトラフ値の検討がなされている⁷⁾。日本化学療法学会と日本TDM学会が2016年に共同で出版している『抗菌薬TDMガイドライン2016』(以下、ガイドライン)上では腎機能低下時においてeGFR (mL/min/1.73 m²) に応じて、体重換算 (mg/kg/day) により投与量を調節するノモグラムが示されている²⁾。固定用量による通常の負荷投与では目標とするトラフ値の達成には不十分であることから、Yamadaらはシミュレーションにてトラフ値としてeGFR ≤ 30 mL/min/1.73 m²である患者には2,000 mg/3 daysなどの高用量負荷投与が必要と報告している⁸⁾。しかしながら、実際に腎機能低下患者に対してeGFRに応じた体重換算 (mg/kg/day) による高用量負荷投与に関する検討を行った報告は少なく、実際に投与した場合の安全性についても報告が十分でないの

が現状である⁹⁾。当院では早期に血中濃度を有効域に到達させるために腎機能低下患者に対しても高用量での負荷投与を行ってきた。この臨床経験をもとに今回われわれは腎機能低下患者へのeGFRに応じた体重換算 (mg/kg/day) による高用量負荷投与に関して検討を行い、到達したトラフ値および高用量負荷投与の安全性に関して調査した。

1. 材料と方法

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、当院の倫理審査委員会の承認(承認番号: 914)を得て実施した。2007年5月から2020年11月までに当院に入院し、テイコプラニンによる治療が行われた患者のうちeGFR 10~40 mL/min/1.73 m²であり、かつ18歳以上の患者を対象とし電子カルテにて後方視的に調査した。血液透析または持続的血液ろ過透析症例は除外した (Fig. 1)。

調査項目は、性別、年齢、BMI、体重、チャールソン併存疾患指数 (Charlson Comorbidity Index, CCI)、eGFR、基礎疾患、投与初期3日間のテイコプラニンの総投与量、初回トラフ値、最高トラフ値、感染症名、対象菌種、腎機能障害発現の有無、肝機能障害発現の有無とした。また日本化学療法学会抗菌薬TDMガイドライン作成委員会報告「テイコプラニンにおける血中トラフ濃度20 μg/mL以上の臨床的効果、安全性」¹⁰⁾を参考に、腎機能障害の原因になりうる併用薬としてアミノグリコシド系抗菌

薬、アムホテリシン B およびトリポソーム化製剤、抗癌剤、利尿薬、免疫抑制剤、3日以上の連続した非ステロイド性消炎鎮痛剤、造影剤の使用の有無を調査した。

初回トラフ値の採血ポイントはテイコプラニン投与4~6日目の投与開始直前とし、最終投与から18時間以上経過したものとした。テイコプラニンの血中濃度は、2007年から2012年は、タゴシッドTDMキット-IBL(株式会社免疫生物研究所)を用い、TDXアナライザー(アボット社)による蛍光偏光免疫測定法によって測定し、2013年以降はナノピア®TDMテイコプラニン(積水メディカル株式会社)を用い、自動分析装置[BioMajesty™ JCA-BM6050(日本電子株式会社)]によるラテックス比濁免疫測定法で測定した。トラフ値に関しては、初回トラフ値が15 µg/mL以上、20 µg/mL以上であった件数、また各血中濃度のレンジ別の患者数を調査した。

腎機能障害はテイコプラニン投与前と比較し、投与期間中の血清クレアチニン値が50%、または0.5 mg/dLを超えて上昇したものと定義した¹¹⁾。肝機能障害はテイコプラニン投与前と比較し、投与期間中のASTまたはALTが正常値の上限の3倍以上に増加したものと定義した。ASTまたはALTのベースラインに異常がある場合は、ASTまたはALTがベースラインの3倍以上である場合を異常と定義した¹²⁾。

日本化学療法学会と日本TDM学会が共同で出版しているガイドラインではeGFR 10~40 mL/min/1.73 m²の患者と腎機能正常者それぞれにテイコプラニンの投与初期の推奨レジメンが示されている²⁾。投与初期3日間のテイコプラニンの総投与量がeGFR 10~40 mL/min/1.73 m²の患者における推奨範囲内(26.8~33.5 mg/kg/3 days)であった症例を推奨量負荷投与実施群(以下、推奨量群)とし、腎機能正常者に推奨されている高用量レジメンの範囲内(33.5~50 mg/kg/3 days)であった症例を高用量負荷投与実施群(以下、高用量群)とした。

II. 統計解析

各調査項目のうち連続変数についてStudent's *t*-testまたはMann-Whitney's *U* test, カテゴリカルデータについてFisher's exact testを行い独立性を検定した。有意水準は0.05とし、統計解析にはSPSS Statistics® ver.25を用いた。

III. 結果

対象患者79例の内訳をTable 1に示す。対象患者のうち、推奨量群は18例、高用量群は61例であった。男性60名、女性19名、年齢76(±9.6)歳、体重54.1(±10.3) kgであった。感染症名は呼吸器感染症が37例と一番多く、次いで血流感染症22例、皮膚軟部組織感染症11例、尿路感染症が9例であった。腎機能障害の原因となりうる併用薬の有無に関しては、推奨量群、高用量群の両群において差は認められなかった。またアミノグリコシド系抗菌薬、抗癌剤、造影剤を併用していた症例は0例であった。

各群における初回トラフ値に関してTable 2に示した。推奨量群では初回トラフ値15.6(±5.0) µg/mL、高用量群では初回トラフ値は23.1(±6.0) µg/mLであり、高用量群の初回トラフ値のほうが高値であった($P<0.05$)。推奨量群では初回トラフ値測定の時点でトラフ値15、20 µg/mLに未到達であった割合が高用量群に比較して有意に高く(それぞれ $P<0.05$)、特にトラフ値20~30 µg/mLに到達した割合は推奨量群で11.1%(2/18)、高用量群で57.4%(35/61)と高用量群において有意に高値であった($P<0.05$)。初回トラフ値30 µg/mL以上であった症例は推奨量群では0例であったが高用量群では7例であり、トラフ値40 µg/mL以上を示したものはなかった。投与期間中の最高トラフ値は推奨量群では21.3(±6.9) µg/mL、高用量群では25.0(±6.5) µg/mLと、高用量群において有意に高かった($P<0.05$)。

腎機能障害および肝機能障害発現の有無に関してTable 3に示した。推奨量群、高用量群の両群において、腎機能障害および肝機能障害の発現が認められたが、両群において有意な差は認められなかった。腎機能障害の認められた12名のうち、3名はテイコプラニン投与期間中に正常化した。治療期間中に腎機能障害によって治療中断となったのは2名であった。トラフ値20 µg/mL以上を示した症例における腎機能障害発生率は15.9%(7/44)であった。

IV. 考察

今回われわれはeGFRに応じた、体重換算(mg/kg/day)による腎機能低下患者への高用量負荷投与に関して検討を行った。テイコプラニンの測定において、期間の途中で測定方法が変更となっているが、両測定方法間の相関性は高いことから¹³⁾測定方

Table 1. Baseline characteristics

	Recommended loading dose group (n = 18)	High loading dose group (n = 61)	P value
Sex male, n (%)	16 (88.9)	44 (72.1)	0.212 ^a
Age (years), mean ± S.D.	73.8 ± 9.9	76.7 ± 9.5	0.268 ^c
Body mass index (kg/m ²), median (IQR)	22.9 (21.1-25.1)	21.1 (18.6-23.3)	0.083 ^b
Body weight (kg), mean ± S.D.	58.7 ± 9.9	52.7 ± 10.0	<0.05 ^c
Charlson comorbidity index, median (IQR)	2.0 (1.3-3.8)	2 (1.0-4.0)	0.682 ^b
eGFR (mL/min/1.73 m ²), median (IQR)	30.8 (23.1-36.5)	25.5 (18.3-30.9)	<0.05 ^b
Loading dose (mg/3 days), mean ± S.D.	1,733.3 ± 334.3	2,082.0 ± 363.6	<0.05 ^c
Underlying disease			
Diabetes mellitus, n (%)	10 (55.5)	17 (27.8)	<0.05 ^a
Heart disease, n (%)	7 (38.8)	25 (40.9)	1.000 ^a
Chronic renal failure, n (%)	6 (33.3)	17 (27.8)	0.769 ^a
Malignant tumor, n (%)	5 (27.7)	14 (22.9)	0.756 ^a
Collagen disease, n (%)	3 (16.6)	4 (6.5)	0.191 ^a
Liver cirrhosis/chronic hepatic dysfunction, n (%)	2 (11.1)	2 (3.3)	0.222 ^a
Chronic respiratory disease, n (%)	0 (0)	8 (13.1)	0.187 ^a
Type of infection			
Skin & soft tissue, n (%)	5 (27.7)	6 (9.8)	0.113 ^a
Respiratory, n (%)	4 (22.2)	33 (54.1)	<0.05 ^a
Bacteremia, n (%)	4 (22.2)	18 (29.5)	0.776 ^a
Febrile neutropenia, n (%)	2 (11.1)	1 (1.6)	0.128 ^a
Urinary tract, n (%)	1 (5.6)	8 (13.1)	0.676 ^a
Other, n (%)	2 (11.1)	2 (3.3)	0.222 ^a
Isolated Bacteria			
MRSA, n (%)	4 (22.2)	17 (27.8)	0.767 ^a
MRCNS, n (%)	4 (22.2)	10 (16.4)	0.726 ^a
<i>Enterococcus</i> sp., n (%)	1 (5.6)	11 (18.0)	0.278 ^a
<i>Corynebacterium</i> sp., n (%)	0 (0.0)	3 (4.9)	—
Others, n (%)	2 (11.1)	2 (3.3)	0.565 ^a
Unknown, n (%)	7 (38.8)	18 (29.5)	0.222 ^a
Concomitantly administered drugs			
Diuretic	10 (55.5)	30 (49.1)	
NSAIDs for 3 or more consecutive days	2 (11.1)	1 (1.6)	
Liposomal Amphotericin B	0 (0.0)	1 (1.6)	
Immunosuppressive drug	1 (5.6)	0 (0.0)	

S.D., standard deviation; eGFR, estimated glomerular filtration rate; IQR, interquartile range; MRCNS, methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; a, Fisher's exact test; b, Mann-Whitney's *U* test; c, Student's *t*-test.

Table 2. Trough concentration

	Recommended loading dose group (n = 18)	High loading dose group (n = 61)	P value
Initial trough concentration ($\mu\text{g/mL}$), mean ± S.D.	15.6 ± 5.0	23.1 ± 6.0	<0.05 ^a
No. of patients classified by the initial trough concentration, n (%)			
0-15	7 (38.9)	7 (14.5)	<0.05 ^b
15-30	11 (61.1)	47 (77.0)	0.227 ^b
30-40	0 (0.0)	7 (14.5)	—
>40	0 (0.0)	0 (0.0)	—
≥15	11 (61.1)	54 (88.5)	<0.05 ^b
≥20	2 (11.1)	42 (68.9)	<0.05 ^b
Highest value of the trough concentration ($\mu\text{g/mL}$), mean ± S.D.	21.3 ± 6.9	25.0 ± 6.5	<0.05 ^a

S.D., standard deviation; a, Student's *t*-test; b, Fisher's exact test.

Table 3. Adverse events

	Recommended loading dose group (n = 18)	High loading dose group (n = 61)	P value
Nephrotoxicity, n (%)	3 (16.7)	9 (14.8)	0.550 ^a
Hepatotoxicity, n (%)	2 (11.1)	5 (8.2)	0.505 ^a
Administration period (day), median (IQR)	12.5 (9.0-18.8)	11 (7-14)	0.108 ^b

IQR, interquartile range; a, Fisher's exact test; b, Mann-Whitney's *U* test.

法変更による結果への影響は少ないと考えた。Yamada らはシミュレーションにおいて eGFR \leq 30 mL/min/1.73 m²かつ体重が 70 kg 以下であれば、72 時間後のトラフ値は負荷投与量が 2,000 mg/3 days なら中央値として 15 μ g/mL 以上、2,400 mg/3 days なら中央値として 20 μ g/mL 以上が得られたと報告している⁸⁾。今回のわれわれの結果において高用量群の投与量は 2,082.0 \pm 363.6 mg/3 days でトラフ値 15 μ g/mL 以上の達成率は 88.5% であった。一方で推奨量群の投与量 1,733.3 \pm 334.3 mg/3 days での達成率は 61.1% にとどまったことからいずれも概ねシミュレーション結果と類似した値が得られた。

また、Ueda らは従来法 (33.4 mg/kg/3 days) での負荷投与を行った eGFR $<$ 40 mL/min/1.73 m²の群では初回トラフ中央値 (IQR) 16.5 (15.2~20.2) μ g/mL、高用量負荷投与 (42.7 mg/kg/3 days) を行った eGFR $<$ 30 mL/min/1.73 m²の群では初回トラフ中央値 (IQR) 25.0 (19.7~31.4) μ g/mL であったと報告している¹⁴⁾。本研究において初回トラフ値 20 μ g/mL 以上であった症例は推奨量群で 11.1%、高用量群では 68.9% であり、推奨量ではほとんどの例で達成することができないため、初回 TDM の時点で目標トラフ値を重症例などで必要とされる 20 μ g/mL とする場合は現行推奨量より高用量での初期投与設計が必要であり、本研究では eGFR 10~40 mL/min/1.73 m²の腎機能低下患者においても腎機能正常者と同様に高用量負荷投与を行うことで、早期に目標トラフ値へ到達させることができる可能性が示された。加えて、トラフ値として 40 μ g/mL までを目標とする報告もあり¹⁴⁾、今回の結果ではトラフ値が 30~40 μ g/mL である症例は 14.5% にとどまったものの、40 μ g/mL 以上を示した症例はなかった。そしてトラフ値が 30~40 μ g/mL まで到達した集団を含めて \geq 15 μ g/mL、また \geq 20 μ g/mL としてカテゴライズすることで両群間において有意

な差が認められたことから、トラフ値 40 μ g/mL までを目標とする場合も今回の高用量群の投与レジメンは選択肢の一つとして考慮できる。

有害事象に関しても高用量群で有意なものは認めなかった。過去の報告ではトラフ値 40 μ g/mL 以上を目標にテイコプラニンの投与を行った場合、血小板減少などの有害事象が高率になったとされている¹⁵⁾が、本研究においては前述したとおりトラフ値 40 μ g/mL 以上を示した症例はなかったことから、腎機能正常者に対して推奨されている初期投与設計の範囲内であれば、腎機能低下患者へ高用量での負荷投与を行っても血小板減少などの有害事象が生じるリスク上昇を伴う可能性は低いと考えられる。

本研究の対象患者において、高用量群は推奨量群と比較して腎機能はより低い傾向にあった (Table 1)。テイコプラニンの投与によって腎機能の低下が生じる患者は治療開始時点での血清クレアチニン値が高い傾向があると報告されており¹⁰⁾、高用量群の患者においてより腎機能の低下が高頻度に生じると予測されたが、本研究においてテイコプラニンの投与による腎機能障害の発現に関して負荷投与量による差は認められなかった。また、Ccr \leq 50 mL/min の患者に負荷投与として 12 mg/kg を 12 時間ごとに計 4 回投与した時 90% (18/20) に腎機能障害が出現したという報告⁷⁾もあるが、本研究の高用量群での腎機能障害発生率は 14.8% (9/61) であり、eGFR $<$ 60 mL/min/1.73 m²の患者を対象に行われた高用量負荷投与に関する先行研究における腎機能障害発生率 13.2% (38/288) と同様の値であった⁹⁾。テイコプラニンによる治療期間中にトラフ値 20 μ g/mL 以上を示した症例における腎機能障害発生率について、田久保ら¹⁶⁾は 11.5% (11/96)、高倉ら¹⁰⁾は 8.3% (17/204) であったと報告している。本研究における、トラフ値 20 μ g/mL 以上を示した症例における腎機能障害発生率は 15.9% (7/44) であり、腎機

能低下患者においても同様の値が得られたことから、腎機能低下患者においてトラフ値 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を目標とした投与を行うことは、腎機能障害の発生頻度には影響を与えないと考えられた。そして、肝機能障害の発生率に関して $\text{eGFR} < 60 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ の患者を対象に行われた Ueda ら⁹⁾の研究では 4.5% (13/288) であったと報告されており、本研究ではトラフ値 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示した症例における肝機能障害発生率は 6.8% (3/44) と同様の傾向が認められた。したがって現在腎機能正常者に対して推奨されている初期投与設計の範囲内であれば、腎機能低下のある患者へ高用量での負荷投与を実施しても腎機能障害および肝機能障害の発生リスクの上昇を伴う可能性は低いと考えられた。

本研究の限界は、単施設の後向き研究であるために症例数が十分でないことであり、多施設共同での前向き研究が望まれる。また、感染経路や原因菌ごとの検証が実施できていないため細菌学的な有効性や治療の有効性に関して評価することができていないが、トラフ値と有効性の関連性についてはすでに多くの報告がなされている⁹⁻¹¹⁾。そして、今回の症例はすべてが重症例や複雑性感染症などの症例ではないため、そのような症例に対して今回のように高用量負荷投与を実施した場合得られるトラフ値や有害事象の発現頻度は必ずしも今回と同様とは限らず、重症例・複雑性感染症における初期投与設計のさらなる検討が求められる。

今回の検討より、 $\text{eGFR} 10\sim 40 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ の患者において、トラフ値 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を目標にテイコプラニンの負荷投与を行う場合、腎機能正常者と同様に高用量での初期投与設計を行うことは、腎機能障害・肝機能障害などの副作用リスクの上昇を伴うことなく早期に十分な血漿中の濃度を確保することができ、臨床上、有益であると考えられた。

謝 辞

本研究は第 12 回日本化学療法学会西日本支部活性化委員会特別賞を受けたものであり、本論文は第 68 回日本化学療法学会西日本支部総会において発表したものに加筆を行ったものである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) 中島光好, 金丸光隆, 澤居米市, 橋本泰行: Teicoplanin の臨床第 I 相試験および histamine 遊離に関する検討。日化療会誌 1993; 41 (Suppl 2): 88-102
- 2) 抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会 編: 抗菌薬 TDM ガイドライン 2016 (Executive summary), 日本化学療法学会/日本 TDM 学会, 東京, 2016
- 3) サノフィ: 注射用タゴシッド®200 mg 添付文書。2012 年 10 月改訂 (第 17 版)
- 4) 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
- 5) 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
- 6) LeFrock J L, Ristuccia A M, Ristuccia P A, Quenzer R W, Haggerty P G, Allen J E, et al: Teicoplanin in the treatment of bone and joint infections. Teicoplanin Bone and Joint Cooperative Study Group, USA. Eur J Surg Suppl 1992; 567: 9-13
- 7) 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
- 8) Yamada T, Nonaka T, Yano T, Kubota T, Egashira N, Kawashiri T, et al: Simplified dosing regimens of teicoplanin for patient groups stratified by renal function and weight using Monte Carlo simulation. Int J Antimicrob Agents 2012; 40: 344-8
- 9) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Doita A, Wada Y, et al: Enhanced loading regimen of teicoplanin is necessary to achieve therapeutic pharmacokinetics levels for the improvement of clinical outcomes in patients with renal dysfunction. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2016; 35: 1501-9
- 10) 高倉俊二, 竹末芳生, 大曲貴夫, 笠原 敬, 関雅文, 高橋佳子, 他: 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
- 11) Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J C, Mollering R Jr, Craig W, Billeter M, et al: Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm 2009; 66: 82-98
- 12) Senior J R: Monitoring for hepatotoxicity: what is the predictive value of liver "function" tests? Clin Pharmacol Ther 2009; 85: 331-4
- 13) 杉野 永, 井川加奈子, 山地瑞穂, 中上美絵, 河野早苗, 石川千広, 他: 自動分析装置を用いた「ナノピア TDM テイコプラニン」の基礎的

- 検討及び血液由来成分の影響。医学検査 2014; 63: 471-8
- 14) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishikawa K, Takai Y, et al: Clinical efficacy and safety in patients treated with teicoplanin with a target trough concentration of 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ using a regimen of 12 mg/kg for five doses within the initial 3 days. BMC Pharmacol Toxicol 2020; 21: 50
- 15) 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
- 16) 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。日治療会誌 2013; 61: 157-61

Relationship of high-dose loading/target trough concentration with the safety of teicoplanin in patients with eGFR 10-40 mL/min/1.73 m²

Aiko Ota¹⁾, Takumi Umemura^{1,2)}, Yuki Ito¹⁾,
Yoshikazu Mutoh^{2,3)}, Tetsuya Yamada¹⁾ and Toshihiko Ichihara²⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Tosei General Hospital, 160 Nishi oiwake, Seto, Aichi, Japan

²⁾ Department of Infection and Prevention, Tosei General Hospital

³⁾ Department of Infectious Disease, Tosei General Hospital

The clinical practice guidelines issued by the Japanese Society of Chemotherapy in 2016 for therapeutic drug monitoring of antibiotics indicate that high-dose loading of teicoplanin is necessary to achieve a trough concentration of $\geq 15 \mu\text{g}/\text{mL}$. As there are only a few reports of investigation of the high-dose regimen in patients with renal dysfunction, we investigated the initial trough concentration and safety of a high-dose teicoplanin-loading regimen in patients with renal dysfunction. Patients with an estimated glomerular filtration rate of 10-40 mL/min/1.73 m² who had received treatment with teicoplanin between May 2007 and November 2020 at Tosei General Hospital were retrospectively enrolled and assigned to one of following 2 groups: recommended loading dose group (26.8-33.5 mg/kg/3 days) and high loading dose group (33.5-50.0 mg/kg/3 days), based on the total teicoplanin dosage by body weight on the first 3 days. Achievement of initial trough concentrations of 15 and 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and occurrence/worsening of renal/hepatic dysfunction were compared between the 2 groups. A total of 79 patients were included, with an average age of 76 (± 9.6) years, of whom 60 (75.9%) were men, and 18 (22.8%) were in the recommended loading dose group. An initial trough concentration of $\geq 15 \mu\text{g}/\text{mL}$ was achieved in 11 patients (61.1%) of the recommended loading dose group, but 54 patients (88.5%) of the high loading dose group ($P < 0.05$), whereas that of $\geq 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ was achieved in 2 patients (11.1%) of the recommended loading dose group and 42 patients (68.9%) of the high loading dose group ($P < 0.05$). Hepatic dysfunction occurred in 2 (11.1%) and 5 (8.2%) patients, and renal dysfunction in 3 (16.7%) and 9 (14.8%) patients of the recommended and high loading dose groups, respectively. Taken together, the results indicate that in patients with renal dysfunction, a target trough concentration of $\geq 15 \mu\text{g}/\text{mL}$ or $\geq 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ is achieved earlier when a higher loading dose than the recommended loading dose is used, without any worsening of the renal/hepatic dysfunction.