

小児悪性腫瘍患者における負荷投与後の teicoplanin 血中トラフ濃度 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上への到達率およびその影響因子に関する検討

有馬 崇充^{1,2)}・佐野 智望^{1,2)}・新藤 実香^{1,2)}・塩塚 美歌²⁾

小林 治²⁾・古川 哲也¹⁾・岩田 敏²⁾

¹⁾ 国立がん研究センター中央病院薬剤部*

²⁾ 同 感染症部

受付日：2022年1月27日 受理日：2022年6月15日

「抗菌薬 TDM ガイドライン 2016 Executive summary」(以下、ガイドライン)では、成人における teicoplanin (TEIC) の目標トラフ濃度を 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上と示している。しかしながら、小児においては、TEIC の初回トラフ濃度を 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上へ到達させるための負荷投与方法に関する検証や、15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の安全性の検証は十分とはいえない。そこで、小児悪性腫瘍患者を対象に、TEIC 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 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。

2014年4月から2020年3月までに国立がん研究センター中央病院において TEIC が投与され、トラフ濃度測定が実施された 15 歳未満の入院小児悪性腫瘍患者 44 例を研究対象者とした。これらを TEIC トラフ濃度の平均値が 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満群と 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上群の 2 群に分類し、安全性評価として臨床検査値異常の発現率を比較した。また、負荷投与の検証では負荷投与後における初回トラフ濃度 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上への到達率および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 Grade 3 以上の臨床検査値異常は、15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満群 (18 例) と 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上群 (26 例) のそれぞれにおいて、クレアチニン値 (両群に発現例なし)、AST 値 (5.6% vs. 3.8%)、ALT 値 (5.6% vs. 3.8%) に異常を認めしたが、両群間の発現率に有意な差を認めなかった。負荷投与後のトラフ濃度 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上への到達率は 38.6% (17 例)、未到達の要因となった予測因子は、負荷投与回数 (オッズ比：6.93；95% 信頼区間：1.44~33.2； $P < 0.05$) であった。

TEIC 投与早期から TEIC トラフ濃度 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に達するためにはガイドラインに推奨される方法よりも多くの負荷投与が必要であると考えられた。

Key words: teicoplanin, child, oncology, TDM

はじめに

Teicoplanin (TEIC) はグラム陽性球菌に対して抗菌活性を有し、特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) を適応菌種とするグリコペプチド系抗菌薬である¹⁾。長期間投与の患者、高齢者、腎機能

障害のある患者あるいは腎障害を起こす可能性のある薬剤を併用している患者においては、血中濃度モニタリング (therapeutic drug monitoring : TDM) を実施し、有効性と安全性の確保に配慮すべき薬剤である²⁾。TEIC は、血漿蛋白結合率が高く (90% 以上)、終末相の半減期が長いため (46~56 時間)、

*東京都中央区築地 5 丁目 1-1

速やかに血中濃度を上昇させるためには投与開始からの負荷投与が推奨されている^{3,4)}。2016年に日本化学療法学会と日本 TDM 学会で策定されたガイドラインでは、成人における TEIC の目標トラフ濃度を 15~30 $\mu\text{g/mL}$ 、重症例や感染性心内膜炎等の複雑性感染症では、目標トラフ濃度を 20 $\mu\text{g/mL}$ 以上で維持することが推奨されている⁵⁾。一方、小児においては、15 $\mu\text{g/mL}$ 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、成人の目標トラフ濃度よりも低いトラフ濃度である 10 $\mu\text{g/mL}$ 以上が推奨されている⁵⁾。

インタビューフォームおよびガイドラインでの小児における初期負荷投与方法は、目標トラフ濃度を 10 $\mu\text{g/mL}$ 以上として、10 mg/kg を 12 時間ごとに 3 回投与が推奨されている^{1,5)}。国立がん研究センター中央病院（以下、当院）では、成人と同様の 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上で安全性が報告されていること⁶⁾、悪性腫瘍患者と非悪性腫瘍患者間で薬物動態が異なることが示唆されている⁷⁻⁹⁾ こと、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、少なくとも 10 $\mu\text{g/mL}$ 以上を確保するため、小児への目標トラフ濃度を 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上と設定し慎重に治療を行っている。しかし、インタビューフォームおよびガイドラインでの小児における初期負荷投与方法では、15 $\mu\text{g/mL}$ への到達率は 45% と半数以上の患者が 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上に到達していなかったと報告されている⁶⁾。そのため、小児悪性腫瘍患者に対して TEIC を投与する場合には、インタビューフォームおよびガイドラインが示した初期負荷投与方法のさらなる検証が必要と考えていた。

以上の経緯から、小児悪性腫瘍患者におけるトラフ濃度 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上での安全性と負荷投与後のトラフ濃度 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上への到達率およびその影響因子について検証した。

1. 方法

1. 研究対象者

2014 年 4 月から 2020 年 3 月までに、当院において TEIC が投与され、トラフ濃度測定が実施された 15 歳未満の入院小児悪性腫瘍患者を研究対象者とした。なお、TEIC 投与 4 日未満でのトラフ濃度測定症例は調査対象から除外した。

2. 調査項目

診療録（電子カルテシステム）を用いて、患者背

景（年齢、性別、身長、体重、がん種、造血幹細胞移植歴）、TEIC 投与量・投与期間・投与期間中のトラフ濃度、血液検査値[アルブミン値、AST、ALT、クレアチニン（Scr）値、CRP、白血球数、ヘモグロビン値、血小板数]について後方視的に調査を行った。TEIC 投与開始後、12 時間ごとに投与された回数を負荷投与回数と定義した。TEIC 負荷投与 3 回群は投与開始日から 12 時間ごとに 3 回投与、4 回群は投与開始日から 12 時間ごとに 4 回投与、5 回群は投与開始日から 12 時間ごとに 5 回投与、6 回群は投与開始日から 12 時間ごとに 6 回投与とした。

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

TEIC 平均トラフ濃度 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上における安全性を評価するにあたり、研究対象者を TEIC 投与期間中の平均トラフ濃度が 15 $\mu\text{g/mL}$ 未満群と、15 $\mu\text{g/mL}$ 以上群に分け、臨床検査値の治療期間中での推移から、有害事象として Scr 値、AST 値、ALT 値を比較した。臨床検査値の基準値は、「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」¹⁰⁾ に則り、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 を用いて重症度分類を判定した。

(2) TEIC 負荷投与後のトラフ濃度 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上への到達率評価と要因検証

TEIC 負荷投与後のトラフ濃度 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上への到達率を評価する目的で、投与開始日から 4 日目に降にトラフ検体が採取された小児悪性腫瘍患者を対象者とし、TEIC 負荷投与後のトラフ濃度が 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上群と 15 $\mu\text{g/mL}$ 未満群の 2 群に分け、到達率を調査した。

TEIC トラフ濃度に影響を及ぼす因子を検討する目的で、性別、年齢、体重、体表面積、悪性腫瘍の種類、造血幹細胞移植歴、発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia : FN) 発症の有無、菌血症の有無、TEIC 投与量・負荷投与回数、血液検査値を調査した。腎クリアランスの指標として、Scr (mg/dL)、推定クレアチンクリアランス [eCLcr (mL/min)] を用いた。eCLcr については、Schwartz 法¹¹⁾にて算出した。

(3) 負荷投与回数別のトラフ濃度評価

TEIC 負荷投与後のトラフ濃度 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上への到達率を負荷投与回数別で評価する目的で、投与

Table 1. Patient background characteristics

	Average teicoplanin trough concentration		P value
	< 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$	$\geq 15 \mu\text{g}/\text{mL}$	
	n (%)	n (%)	
Patients	18	26	
Male	9 (50.0)	14 (53.8)	1.000
Age (years)	6.2 \pm 3.9	7.2 \pm 4.3	0.441
Weight (kg)	21.8 \pm 14.4	23.8 \pm 11.6	0.277
BSA (m^2)	0.81 \pm 0.34	0.87 \pm 0.31	0.546
Hematologic malignancy	10 (55.6)	17 (65.4)	0.545
H SCT	2 (11.1)	1 (3.8)	0.558
Infection type and diagnosis			
FN	16 (88.9)	19 (73.1)	0.270
Sepsis	7 (38.9)	20 (76.9)	<0.05
Teicoplanin dosing and monitoring			
Dose (mg/kg)	10.0 \pm 0.8	10.5 \pm 2.3	0.738
Number of loading doses (times)	4.2 \pm 0.79	4.8 \pm 0.7	<0.05
Duration of administration (days)	12.6 \pm 10.1	15.3 \pm 9.5	0.260
Initial trough concentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	9.9 \pm 2.6	17.8 \pm 6.3	<0.05
Average trough concentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	11.5 \pm 2.3	19.7 \pm 3.9	<0.05
Baseline laboratory values			
Alb	3.4 \pm 0.6	3.6 \pm 0.8	0.329
AST (U/L)	36.5 \pm 36.2	46.8 \pm 40.9	0.181
ALT (U/L)	63.4 \pm 135.8	61.4 \pm 81.5	0.293
Scr (mg/dL)	0.28 \pm 0.11	0.27 \pm 0.1	0.697
eCLcr (mL/min)	129.8 \pm 17.0	139.3 \pm 25.0	0.166
CRP (mg/dL)	7.0 \pm 7.1	4.8 \pm 6.2	0.262
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	2.1 \pm 4.8	5.5 \pm 15.5	0.111
Hb (g/dL)	8.3 \pm 1.5	8.6 \pm 1.6	0.511
PLT ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	8.7 \pm 14.7	11.3 \pm 10.3	0.072

A total of 44 pediatric malignancy patients aged between 0 and 14 years, for whom data from at least one serum TEIC trough concentrations measurement were available were included in this study. The patients were divided by the average serum TEIC trough concentrations into the < 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ group and $\geq 15 \mu\text{g}/\text{mL}$ group.

BSA: body surface area; H SCT: hematopoietic stem cell transplantation; FN: febrile neutropenia; Alb: serum albumin; AST: serum aspartate aminotransferase; ALT: serum alanine aminotransferase; Scr: serum creatinine; eCLcr: estimated creatinine clearance; CRP: serum C-reactive protein; WBC: white blood cell count; Hb: hemoglobin; PLT: platelet count. Data are shown as means \pm SD.

開始日から4日目以降にトラフ検体が採取された小児悪性腫瘍患者を対象者とし、TEIC 負荷投与3~4回の群と5~6回の群の2群に分け、到達率を調査した。

(4) 年齢区分別でのトラフ濃度評価

TEIC 負荷投与後のトラフ濃度 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上への到達率を年齢区分別で評価する目的で、投与開始日から4日目以降にトラフ検体が採取された負荷投与回数5~6回の小児悪性腫瘍患者を対象者とし、乳児(1~12カ月)、幼児(1~6歳)、小児(7~14歳)の3群に分け、到達率を調査した。

3. 統計処理

連続変数の2群間の比較には、正規分布ではt検

定、非正規分布ではMann-WhitneyのU検定を使用し、名義変数の2群間の比較にはFisherの正確確率検定を使用した。要因解析には多重ロジスティック回帰分析を用いた。いずれも $P < 0.05$ の場合に統計学的有意差ありとした。解析には統計ソフトEZR version 4.0.4を使用した。

4. 倫理的配慮

本研究は当院 研究倫理審査委員会の承認を得ている(承認番号: 2020-368)。

II. 結果

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

解析対象とした44例のうち、平均トラフ濃度 15

Table 2. Incidence of abnormal laboratory values by the teicoplanin trough concentrations

	Average teicoplanin trough concentration		P value
	< 15 $\mu\text{g/mL}$, n = 18	$\geq 15 \mu\text{g/mL}$, n = 26	
	n (%)	n (%)	
Scr			
any Grade	0 (0)	0 (0)	—
\geq Grade 3	0 (0)	0 (0)	—
AST			
any Grade	4 (22.2)	8 (30.8)	0.748
\geq Grade 3	1 (5.6)	1 (3.8)	1.000
ALT			
any Grade	6 (33.3)	8 (30.8)	1.000
\geq Grade 3	1 (5.6)	1 (3.8)	1.000

The incidence of grade 3 or worse abnormal laboratory values in the < 15 $\mu\text{g/mL}$ group vs. $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ group were as follows: serum creatinine (Scr, 0% vs. 0%), serum aspartate aminotransferase (AST, 5.6% vs. 3.8%), serum alanine aminotransferase (ALT, 5.6% vs. 3.8%). Thus, the incidence of adverse reactions did not differ significantly between the < 15 $\mu\text{g/mL}$ group and $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ group.

Scr: serum creatinine; AST: serum aspartate aminotransferase; ALT: serum alanine aminotransferase.

$\mu\text{g/mL}$ 未満の群は 18 例, 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上の群は 26 例であった。菌血症の有無, TEIC 負荷投与回数で有意な差が認められた (Table 1)。平均トラフ濃度が 15 $\mu\text{g/mL}$ 未満の群と 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上の群における臨床検査値の Grade 3 以上の異常値発現率は, おのおの Scr 値の上昇 (両群ともに発現例なし), AST 値の上昇 (5.6% vs. 3.8%, $P=1$), ALT 値の上昇 (5.6% vs. 3.8%, $P=1$) 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. TEIC 負荷投与後のトラフ濃度 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上への到達率評価と要因検証

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 38.6% (17/44 例) であった (Table 3)。負荷投与後のトラフ濃度が 15 $\mu\text{g/mL}$ 未満の群と 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上の群との比較ではおのおの負荷投与回数: 4.3 ± 0.8 vs. 5.0 ± 0.5 ($P < 0.05$), AST: 35.6 ± 33.2 vs. 53.8 ± 45.4 ($P < 0.05$), ALT: 54.0 ± 114.3 vs. 75.4 ± 91.8 ($P < 0.05$) と, 負荷投与後のトラフ濃度が 15 $\mu\text{g/mL}$ 未満の群において有意に低値であった。負荷投与後のトラフ濃度の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, 負荷投与回数 [オッズ比 (OR): 6.93; 95% 信頼区間 (CI): 1.44~33.2; $P < 0.05$] が独立因子であった (Table 3)。

3. 負荷投与回数別のトラフ濃度評価

15 $\mu\text{g/mL}$ 以上への到達率を負荷投与回数が 3~4 回の群と 5~6 回の群と比較すると, 12.5% (2/16 例) vs. 53.6% (15/28 例) ($P < 0.05$) と負荷投与回数が 5~6 回の群で有意に高値であった (Fig. 1)。トラフ濃度測定日は, 3~4 回の群と 5~6 回の群との比較において, 4.7 ± 0.95 vs. 4.8 ± 0.89 ($P = 0.748$) と両群間に有意な差を認めなかった。

4. 年齢区分別でのトラフ濃度評価

5~6 回の負荷投与群 28 例において, 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上への到達率を乳児, 幼児, 小児に区分し, 小児と乳児, 小児と幼児の比較において, 小児: 68.8% (11/16 例) vs. 乳児: 66.7% (2/3 例) ($P = 1.00$), 小児: 68.8% (11/16 例) vs. 幼児: 22.2% (2/9 例) ($P < 0.05$) と幼児で有意に低値であった (Fig. 2)。

III. 考察

本研究において, TEIC 平均トラフ濃度を 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上群と 15 $\mu\text{g/mL}$ 未満群で比較した結果, 副作用発現頻度に有意差はみられなかった。インタビューフォームおよびガイドラインで推奨される小児患者における負荷投与量 10 mg/kg を 12 時間ごとに 3~4 回負荷投与では, トラフ濃度 15 $\mu\text{g/mL}$ への到達率は 12.5% と低値であり, 5~6 回負荷投与では, 53.6% と到達率の有意な増加を認めた。ト

Table 3. Comparison of the clinical and epidemiological data of patients according to the teicoplanin trough concentrations

	teicoplanin trough concentration		Univariate analysis <i>P</i> value	Multivariate analysis		
	< 15 $\mu\text{g/mL}$ n (%)	\geq 15 $\mu\text{g/mL}$ n (%)		OR	95% CI	<i>P</i> value
Number of patients	27 (61.4)	17 (38.6)				
Male	14 (51.9)	9 (52.9)	1.000			
Age (years)	6.0 \pm 4.1	7.9 \pm 4.0	0.150			
Weight (kg)	21.6 \pm 14.1	25.1 \pm 10.1	0.071			
BSA (m^2)	0.81 \pm 0.34	0.91 \pm 0.29	0.150			
Hematologic malignancy	17 (63.0)	10 (58.8)	1.000			
HSCT	3 (11.1)	0 (0)	0.272			
Infection type and diagnosis						
FN	22 (81.5)	13 (76.5)	0.716			
Sepsis	14 (51.9)	13 (76.5)	0.124			
Teicoplanin dosing and monitoring						
Dose (mg/kg)	10.0 \pm 1.00	10.8 \pm 2.70	0.523			
Number of loading doses (times)	4.3 \pm 0.8	5.0 \pm 0.5	< 0.05	6.93	1.44-33.2	< 0.05
Day of measurement of the trough concentration (day)	4.7 \pm 1.0	4.8 \pm 0.8	0.663			
Baseline laboratory values						
Alb (g/dL)	3.3 \pm 0.8	3.7 \pm 0.6	0.061	2.60	0.88-7.67	0.082
AST (U/L)	35.6 \pm 33.2	53.8 \pm 45.4	< 0.05	1.00	0.98-1.03	0.717
ALT (U/L)	54.0 \pm 114.3	75.4 \pm 91.8	< 0.05	1.00	0.99-1.01	0.824
Scr (mg/dL)	0.26 \pm 0.11	0.29 \pm 0.10	0.355			
eCLcr (mL/min)	134.5 \pm 20.90	136.9 \pm 25.1	0.738			
CRP (mg/dL)	7.2 \pm 7.8	3.3 \pm 3.2	0.104			
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	2.4 \pm 4.5	6.8 \pm 19.0	0.128			
Hb (g/dL)	8.4 \pm 1.6	8.6 \pm 1.4	0.454			
PLT ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	9.3 \pm 12.7	11.7 \pm 11.5	0.329			

Multivariate logistic regression analysis identified the number of loading doses as a significant factor influencing the likelihood of achievement of the target TEIC trough concentrations [odds ratio (OR) = 6.93; 95% confidence interval (CI): 1.44-33.2; $P < 0.05$].

BSA: body surface area; HSCT: hematopoietic stem cell transplantation; FN: febrile neutropenia; Alb: serum albumin; AST: serum aspartate aminotransferase; ALT: serum alanine aminotransferase; Scr: serum creatinine; eCLcr: estimated creatinine clearance; CRP: serum C-reactive protein; WBC: white blood cell count; Hb: hemoglobin; PLT: platelet count; OR: odds ratio; 95% CI: 95% confidence interval. Data are shown as means \pm SD.

ラフ濃度測定日は両群間に有意差を認めなかったことからトラフ濃度測定日による結果への影響は少ないと考える。以上のことから、15 $\mu\text{g/mL}$ 以上を目標トラフ濃度とする場合は、負荷投与方法の再検討を行うための臨床研究の必要性が示唆された^{6, 8, 12-15}。

Vancomycin (VCM) と TEIC の有効性・安全性を比較したシステマチック・レビューでは、効果は VCM と TEIC で有意な差はなく、TEIC は腎機能障害等の全有害事象発現率が有意に少なかったと報告されている¹⁶。国内の報告においても、18 歳以上の患者における腎機能障害の発現率は、VCM と比較し TEIC では有意に低かったとされている¹⁷。小児患者では、VCM と TEIC で副作用発現率に有意な差がなかったと報告されている¹⁸が、TEIC トラフ濃度 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上でも腎機能障害を認めなかったとの報告もある⁶。今回の調査でも、TEIC

トラフ濃度 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上において腎機能障害を発現した症例は認めなかった。肝逸脱酵素の上昇は AST 約 30%、ALT 約 30% で認めたが、TEIC 投与の中断にいたる症例はなかった。肝逸脱酵素の上昇が高値であった理由については、化学療法の施行歴が要因として考えられる。以上のことから、TEIC トラフ濃度 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上での治療においても、安全な使用が可能であると考えられる。

当院では、抗 MRSA 薬の 1 日必要量は非悪性腫瘍患者と比較して悪性腫瘍患者では有意に高いことが報告されている⁷⁻⁹ ことから、少なくとも 10 $\mu\text{g/mL}$ 以上を確保するため、小児悪性腫瘍患者への目標トラフ濃度を 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上と設定し慎重に治療を行っている。しかしながら、インタビューフォームおよびガイドラインでの小児における初期負荷投与方法では、目標トラフ濃度である 15 $\mu\text{g/mL}$ 以

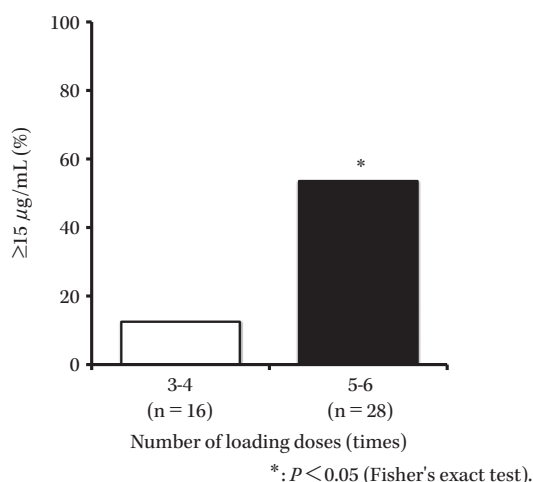


Fig. 1. Comparison of the rate of achievement of serum TEIC trough concentrations of $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ between the group administered 3 or 4 loading doses and the group administered 5 or 6 loading doses. The rate of achievement of serum teicoplanin trough concentrations of $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ was significantly higher in the group administered 5 or 6 times loading doses than in the group administered 3 or 4 loading doses.

上への到達率が低く、当院では負荷投与回数の選択基準はないが、負荷投与5~6回が主流となっている。早期に TEIC トラフ濃度を治療濃度域へ到達させるための負荷投与方法に関するさまざまな検討がされており、小児においてもインタビューフォームおよびガイドラインで推奨される負荷投与量 10 mg/kg を 12 時間ごとで 3 回投与では、トラフ濃度 $15 \mu\text{g/mL}$ 以上に到達できたのは約 5 割と不十分であることが報告されている^{6,12,13}。抗菌薬の薬物動態予測には、年齢、原疾患、病態の影響を考慮する必要がある。成人の血液悪性疾患患者では、薬物クリアランスの増大による VCM および TEIC の血中濃度低下、VCM の 1 日必要量の有意な増加が報告されている⁷⁻⁹。小児の血液悪性疾患患者においても、成人と同様に薬物クリアランスの増大による VCM および TEIC の血中濃度低下が報告されており¹⁹、負荷投与量 10 mg/kg を 12 時間ごとで 3 回投与では、トラフ濃度 $15 \mu\text{g/mL}$ 以上に到達できたのは、26% と有意に低かったと報告されている⁶。われわれの検証においても、負荷投与量 10 mg/kg を 12 時間ごとで 3~4 回投与では、トラフ濃度 $15 \mu\text{g/mL}$

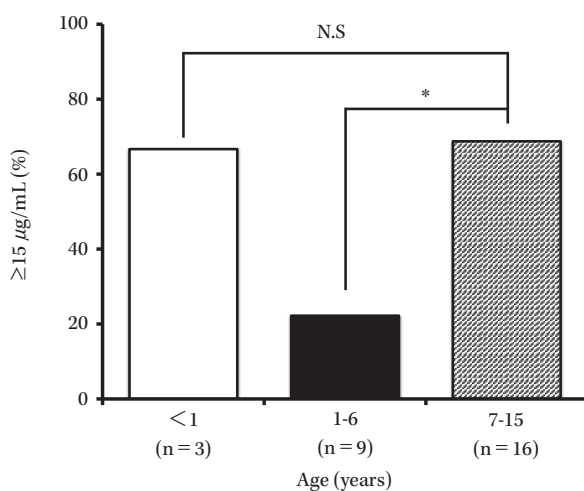


Fig. 2. Comparison of the rate of achievement of serum TEIC trough concentrations of $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ in children administered 5 or 6 loading doses according to the age group. The rate of achievement of serum teicoplanin trough concentrations of $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ after 5 or 6 loading doses in the 1-6 years age group was significantly lower as compared with that in the 7-15 years age group, while there was no significant difference in the rate between the <1 year and 7-15 years age group.

以上に到達できていたのは 12.5% とほとんど到達していなかった。

以上のことから、小児悪性腫瘍患者において、早期に TEIC トラフ濃度を 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上へ到達させるためには、さらなる高用量負荷投与や負荷投与日数の延長を検討する必要があると考える。

Strenger ら¹⁴⁾は、乳児 (1 歳未満)、幼児 (1~6 歳未満)、小児 (6~12 歳未満) に対して負荷投与量 10~15 mg/kg を 12 時間ごとに 3 回投与した結果、トラフ濃度が 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を下回ったのは、おのおの乳児 13.0%, 58.7%, 幼児 25%, 83%, 小児 4.8%, 69.4% で、幼児で顕著にトラフ濃度が低かったと報告している。小児の血液悪性疾患における薬物動態解析では、薬物クリアランスは 1 カ月~2 歳未満の乳児では、0.028/hr \cdot kg, 2~12 歳未満の小児では 0.019/hr \cdot kg, 12~18 歳の青年期では 0.015/hr \cdot kg と報告されており、負荷投与量は 1 カ月~2 歳未満の乳児では 18 mg/kg, 2~12 歳未満の小児では 14 mg/kg, 12~18 歳の青年期では 12 mg/kg の 1 回投与量が必要と報告されている¹⁵⁾。われわれの検証においても、負荷投与量 10 mg/kg を 12 時間ごとで 5~6 回投与においてトラフ濃度が 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に到達できたのは、乳児 (1~12 カ月) では 66.7%, 幼児 (1~6 歳) では、22.2%, 小児 (7~14 歳) では、68.8% と幼児で有意に低かった。以上のことから、年齢を考慮した投与レジメンが必要であると考える。なかでも、幼児では、乳児・小児より高用量の負荷投与 (>10 mg/kg) が必要であると考える。

本研究の限界は、単施設での後方視的研究であることから、患者背景因子に偏りがある可能性が考えられる。また、血液培養陰性化率等の有効性評価、皮疹や消化器症状等の身体所見に関する安全性評価が含まれていない。そのため、ガイドラインで推奨されている負荷投与方法を見直すためには、今後、多施設での前方視的研究において、負荷投与方法と血液培養陰性化率等の有効性および身体所見や検査所見の安全性に関する検証が望まれる。

小児悪性腫瘍患者では、インタビューフォームおよびガイドラインで推奨されている投与方法では、トラフ濃度 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に達する例は約 1 割にとどまった。検討の結果、トラフ濃度 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上でも安全性に問題がなかったことから、早期からト

ラフ濃度を 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に到達させるためには、投与開始からの負荷投与は少なくとも 5~6 回は必要であると考えられた。

謝 辞

今回の取り組みを報告するにあたり、感染症部 部員各位、薬剤部 部員各位の皆様にご協力いただき、誠にありがとうございます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) サノフィ：注射用タゴシッド® 200mg インタビューフォーム、2012 年 10 月改訂 (改訂第 13 版)
- 2) 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
- 3) Assandri A, Bernareggi A: Binding of teicoplanin to human serum albumin. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 33: 191-5
- 4) 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
- 5) 日本化学療法学会・日本 TDM 学会 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. *日化療会誌* 2016; 64: 387-477
- 6) 広中梨沙, 小阪直史, 家原知子, 四方敬介：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。 *日化療会誌* 2019; 67: 376-84
- 7) Buelga D S, del Mar Fernandez de Gatta M, Herrera E V, Dominguez-Gil A, Garcia M J: Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4934-41
- 8) 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
- 9) 寺町ひとみ, 松下 良, 辻 彰：悪性腫瘍患者におけるバンコマイシンの薬物動態パラメータの変動—ベイジアン法による解析—。 *日化療会誌* 2005; 53: 357-63
- 10) 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
- 11) Schwartz G J, 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
- 12) Ito H, Shime N, Kosaka T: Pharmacokinetics of glycopeptide antibiotics in children. *J Infect Chemother* 2013; 19: 352-5
 - 13) 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
 - 14) 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
 - 15) 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
 - 16) 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
 - 17) 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
 - 18) 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
 - 19) Zhao W, Zhang D, Fakhoury M, Fahd M, Duquesne 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

Rate of achievement of serum teicoplanin trough concentrations of $\geq 15 \mu\text{g/mL}$, and investigation of factors that cause serum teicoplanin trough concentrations to fluctuate after a loading dose regimen in pediatric malignancy patients

Takamichi Arima^{1,2)}, Tomomi Sano^{1,2)}, Mika Shindo^{1,2)}, Mika Shiotsuka²⁾,
Osamu Kobayashi²⁾, Tetsuya Furukawa¹⁾ and Satoshi Iwata²⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Infection Control and Prevention, National Cancer Center Hospital

According to antimicrobial therapeutic drug monitoring (TDM) guidelines, the target serum trough concentration for teicoplanin (TEIC) in adults is $\geq 15 \mu\text{g/mL}$. However, not enough is known about the safety of serum trough concentrations of $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ and the optimal loading dose regimens for achieving serum trough concentrations of $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ in pediatric patients. Therefore, the aims of this study were to (i) evaluate the safety of serum TEIC trough concentrations of $\geq 15 \mu\text{g/mL}$, (ii) evaluate the rate of achievement of serum TEIC trough concentrations of $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ after administration of loading doses, and (iii) investigate factors that cause serum TEIC trough concentrations to fluctuate in pediatric malignancy patients.

This retrospective study was conducted between April 2014 and March 2020 at the National Cancer Center Hospital. A total of 44 pediatric malignancy patients aged between 0 and 15 years for whom data from at least one serum TEIC trough concentrations measurement were available were included in this study. The patients were divided by the average serum TEIC trough concentrations into the $< 15 \mu\text{g/mL}$ group and $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ group.

The incidence of grade 3 or worse abnormal laboratory values in the $< 15 \mu\text{g/mL}$ group vs. $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ group were as follows: serum creatinine (Scr, 0% vs. 0%), serum aspartate aminotransferase (AST, 5.6% vs. 3.8%), serum alanine aminotransferase (ALT, 5.6% vs. 3.8%). The incidence of adverse reactions did not differ between the $< 15 \mu\text{g/mL}$ group and $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ group.

In this study, administered loading doses yielded target serum TEIC trough concentrations of $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ in only 38.6% of all the patients ($n=44$). Multivariate logistic regression analysis identified the number of loading doses as a significant factor influencing the likelihood of achievement of the target TEIC trough concentrations (odds ratio=6.93; 95% confidence interval: 1.44-33.2; $P<0.05$).

Our results suggest that it is safe to set the target serum trough concentrations at $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ in pediatric malignancy patients. However, the currently recommended loading doses of TEIC in antimicrobial TDM guidelines was inadequate for rapidly achieving the target serum trough concentrations of $\geq 15 \mu\text{g/mL}$.

A greater number of loading doses of TEIC than the currently recommended TEIC loading doses in the antimicrobial TDM guidelines is required for rapidly achieving serum trough concentrations of $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ in pediatric malignancy patients.