

臨床報告

テイコプラニン高用量負荷投与レジメンにおける目標達成度と 忍容性についての検討

大林 巧志¹⁾ 坂口 裕子¹⁾ 板倉 祥嗣¹⁾
船越 真理¹⁾ 長田 浩明²⁾ 村松 彩子²⁾
栗山 幸大²⁾ 大城 宗生²⁾ 松本 洋典²⁾
岩井 俊樹²⁾ 内山 人二²⁾ 大野 聖子³⁾
津田 正博¹⁾

- 1) 京都第一赤十字病院 薬剤部
- 2) 同 血液内科
- 3) 同 感染制御部

Study about target attainment and tolerability in teicoplanin high dose load administration regimen.

Takuji Obayashi¹⁾ Yuko Sakaguchi¹⁾ Syouji Itakura¹⁾ Mari Funakoshi¹⁾
Hiroaki Nagata²⁾ Ayako Muramatsu²⁾ Kodai Kuriyama²⁾ Muneo Oshiro²⁾
Yosuke Matsumoto²⁾ Toshiki Iwai²⁾ Hitoji Uchiyama²⁾ Seiko Ohno³⁾ Masahiro Tsuda¹⁾

- 1) Department of Pharmacy, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital
- 2) Department of Hematology, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital
- 3) Department of Infection control, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital

要 旨

【目的】 テイコプラニン (TEIC) は、ローディングドーズを含む初期投与が必要とされている。また、重症例などでは血中トラフ濃度を $20 \mu\text{g/mL}$ 以上に設定することが推奨されている。京都第一赤十字病院 (以下：当院) 血液内科では、独自に高用量負荷投与レジメン (以下：高用量レジメン) を用いて、TEIC の初期投与を行っている。今回、高用量レジメンを使用した症例について血中トラフ濃度と忍容性について検討を行った。

【方法】 当院血液内科で 2016 年 4 月から 2018 年 3 月に、TEIC の高用量レジメンを用いて初期投与され、投与 4 日目にトラフ値の測定を行った 21 症例を対象とし、血中トラフ濃度と臨床検査値、腎障害、肝障害について調査を行った。

【結果】 血中トラフ濃度は、 $28.2 \pm 7.8 \mu\text{g/mL}$ (平均 \pm SD) で、17 例 (81%) で血中トラフ濃度が $20\text{-}40 \mu\text{g/mL}$ を得られた。血中トラフ濃度と体重、クレアチニンクリアランスは相関関係を認めた。腎障害、肝障害症例は各 1 例であった。

【結論】 今回使用した高用量レジメンは高い安全性を担保しつつ、目標とする血中トラフ濃度を達成のための有用な初期投与方法であると考えられた。

Key words: テイコプラニン, 高用量負荷投与, 薬物間相互作用, 治療薬物モニタリング (TDM),

緒 言

グリコペプチド系抗菌薬であるバンコマイシン (Vancomycin：以下、VCM) とテイコプラニン

(Teicoplanin：以下、TEIC) は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) に対する治療薬で、治療効果の確保や副作用発現回避のために治療薬物モニタリング

(therapeutic drug monitoring : 以下, TDM) を実施し, その血中トラフ濃度を確認することが有用とされている¹⁾⁻³⁾. また, TEIC は半減期が長く, 早期から十分な治療効果を発揮させるためには, ローディングドーズを含む初期投与が必要とされている⁴⁾. 日本化学療法学会と日本 TDM 学会で策定された抗菌薬 TDM ガイドライン 2016 において, TEIC は血中トラフ濃度を 15-30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ にすることが推奨されている. 特に, 重症例や感染性心内膜炎などの複雑性感染症においては, より良好な治療効果を得るために目標血中トラフ濃度を 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に設定することが推奨されている⁵⁾. しかし, 抗菌薬 TDM ガイドライン 2016 にはトラフ値 15-30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を目標としたレジメンは示されているものの 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上のトラフ値を得るためのレジメンは記載されておらず, これまでに報告されたものがないのが現状である.

造血器腫瘍における化学療法や移植後の好中球減少期においては, 非常に重篤な感染症を引き起こす. これらに対して, 十分な治療効果を得るためには, 治療初期に確実に十分量の抗菌薬を投与し, 早期に 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の血中トラフ濃度を達成することが必要である. 一方, 血中トラフ濃度が 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で血小板減少などの有害反応が増加し, 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で腎障害のリスクが上がるとも報告されている⁵⁾⁻⁷⁾. これらより, TEIC の血中トラフ濃度 20-40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を目指した初期投与の方法を検討する必要があると考えられる. 京都第一赤十字病院 (以下, 当院) 血液内科では, 抗菌薬 TDM ガイドラインに記載されている 800 mg を基本とした負荷投与⁸⁾⁻¹¹⁾ を参考に独自の TEIC 高用量負荷投与レジメン (以下, 高用量レジメン) を用いて, 初期投与が行われている. 今回, TEIC の高用量レジメンを使用した症例について血中トラフ濃度と忍容性について検討を行ったので報告する.

対象と方法

1) 対象

2016 年 4 月から 2018 年 3 月までに当院血液内科で入院加療を行なった透析症例を除く成人で, TEIC の高用量レジメンを用いて初期投与されたもののうち, 投与 4 日目に血中トラフ濃度の測定を行った 21 症例について調査を行った.

2) 投与方法

TEIC 投与初日に 1 回 800 mg を投与間隔 12 時間ごとに 2 回, 2 日目に 1 回 400 mg で投与間隔 12 時間ごとに 2 回, 3, 4 日目に 1 日 1 回 400 mg 投与し, 抗菌薬 TDM ガイドラインの推奨に従い, 4 日目に血中濃度測定を行った. 5 日目以降の投与量は血中トラフ濃度を確認後に決定した. 投与時間は 1 時間とした. (表 1)

3) 調査項目

診療録から患者背景 (年齢, 性別, 体重), TEIC 投与 4 日目の血中トラフ濃度, 血清クレアチニン値 (以下: Scr), クレアチニクリアランス (以下: Ccr), 血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下: AST), 血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下: ALT), 血清アルブミン値 (以下: Alb) についてレトロスペクティブに調査した. Ccr は Cockcroft-Gault の式による推算 Ccr を使用した.

3) 安全性評価

高用量レジメン投与による有害として腎機能障害, 肝機能障害について調査した.

腎機能障害発現の定義は, 投与開始時 Scr より 0.5 mg/dL 以上, または 50 % 以上の上昇を一度でも認めた場合とした. 肝機能障害は投与開始時 AST または, ALT が当院の施設基準における正常上限値 (AST : 33 IU/L, ALT : 42 IU/

表 1 京都第一赤十字病院 血液内科 TEIC 高用量レジメン

初期投与 (平均±S. D.)		維持投与		
初日	2日目	3日目	4日目	5日目
800mg×2	400mg×2	400mg×1	400mg×1	TDMによる
14.7mg±3.0 mg/kg×2	7.3±1.5 mg/kg×2	7.3±1.5 mg/kg×1	7.3±1.5 mg/kg×1	TDMによる

血中濃度測定

L) の3倍以上の上昇を一度でも認めた場合(開始時異常値例ではその3倍を超えた場合)と定義した。

結 果

1) 患者背景

症例は男性 11 例, 女性 10 例. 年齢は 67.1 ± 12.0 歳(平均 \pm SD), 体重は 56.8 ± 12.7 kg(平均 \pm SD)であった. 投与初日の Ccr 61.9 ± 25.9 mL/min(平均 \pm SD), Alb 値は 2.9 ± 0.59 g/mL(平均 \pm SD)であった.(表2)

表2 患者背景

男/女	11/10
年齢(歳)	67.1 ± 12.0 (45-92)
体重(kg)	56.8 ± 12.7 (39.8-87.4)
クレアチンクリアランス Ccr (mL/min)	61.9 ± 25.9 (8-119)
アルブミン値 (g/mL)	2.67 ± 0.59 (1.1-3.7)
	平均 \pm S.D. (min-max)

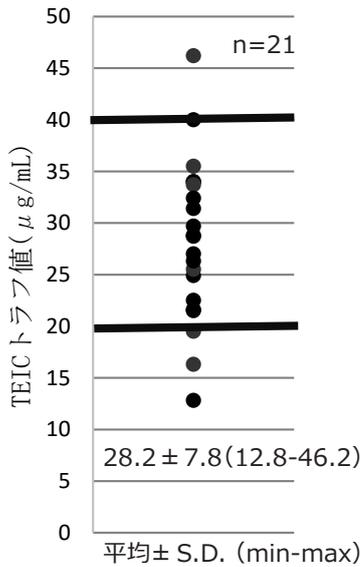


図1 投与開始4日目の血中トランプ値

2) 血中濃度

投与4日目の TEIC の血中トランプ濃度は, $28.2 \pm 7.8 \mu\text{g/mL}$ (平均 \pm SD)であった. 血中トランプ濃度が $40 \mu\text{g/mL}$ を超えたものは 1 例, $20 \mu\text{g/mL}$ 未満となったのは 3 例, さらに $15 \mu\text{g/mL}$ 未満であったものは 1 例であった.(図1)

3) 血中トランプ濃度と臨床検査値の関係

血中トランプ濃度と年齢, Alb 値に相関関係は認められなかった.(図2)(図5)

血中トランプ濃度と体重, Ccr は負の相関関係を認めた.(図3)(図4)

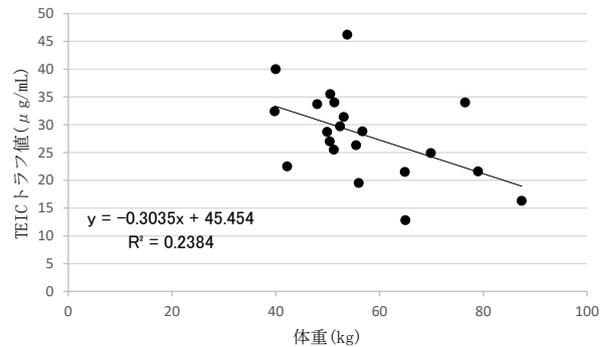


図3 トランプ値と体重との関係

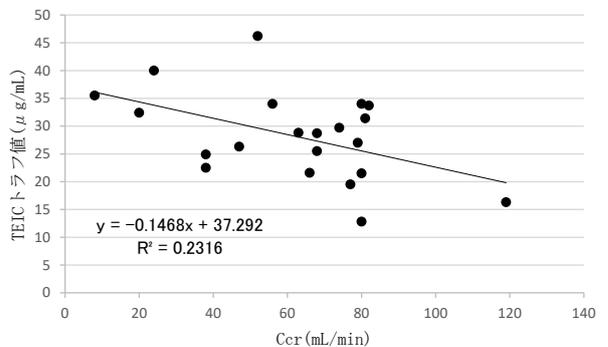


図4 トランプ値とクレアチンクリアランスとの関係

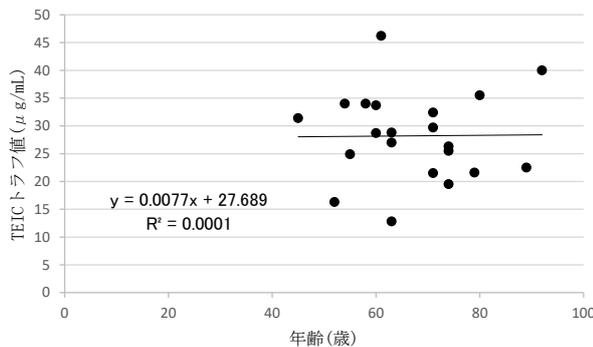


図2 トランプ値と年齢との関係

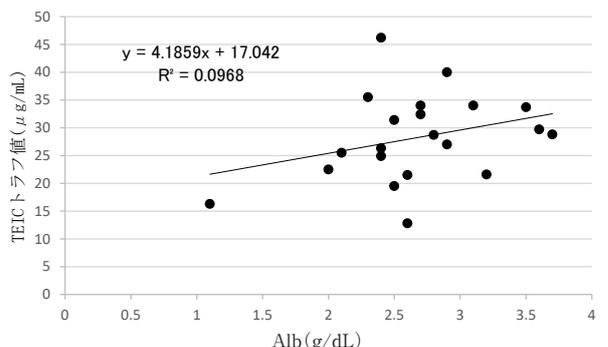


図5 トランプ値と血中アルブミン値との関係

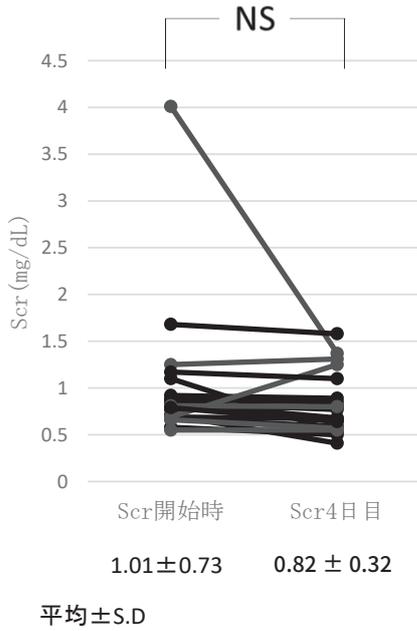


図6 投与開始時と投与4日目の血清クレアチニン値

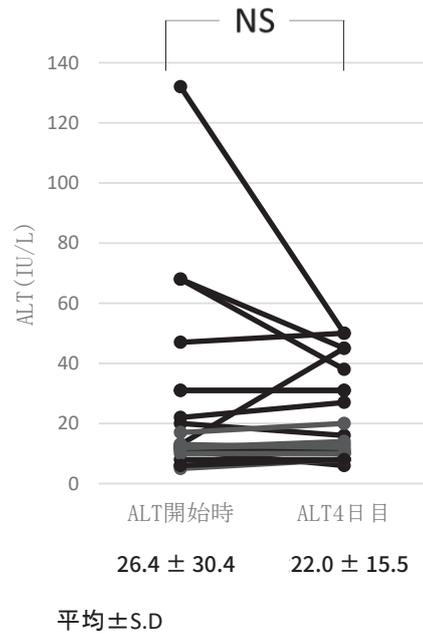


図8 投与開始時と投与4日目のAST値

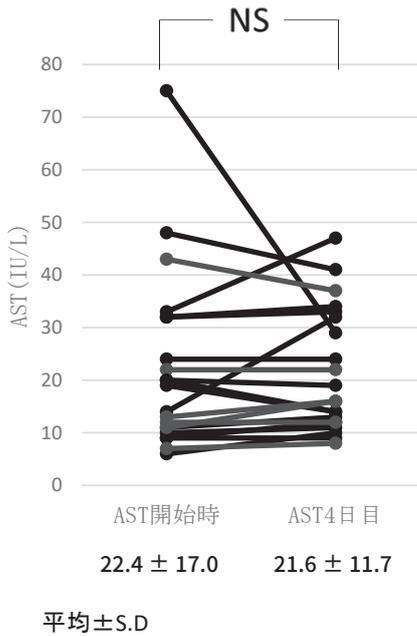


図7 投与開始時と投与4日目のAST値

投与開始4日目に肝障害がみられた症例は1例で、TEICのトラフ値は34.0 μg/mLであった。

考 察

TEICの特徴とTDMの必要性

抗菌薬TDMガイドラインにおいて、TEICの血中濃度は予測困難であり、効果発現を目的に4日以上TEIC治療を受ける患者は、TDM実施を考慮すると記載されており、TDMにおいては血中トラフ濃度を評価するとされている。また、TEICは半減期が長く、定常状態への到達が遅れるため、初期に高用量の負荷投与が必要である。負荷投与を行った症例では腎機能に関わらず3日間投与後、4日目にTDMを行う。血中トラフ濃度の測定は終投与から18時間以上経過してから行うことが望ましいとの記載もある。目標血中トラフ濃度は15-30 μg/mLとされているが、特に重症例や複雑性感染症は、良好な効果を得るために目標血中トラフ濃度を20 μg/mL以上に設定するとされている。また、トラフ値が40-60 μg/mL以上では、腎障害、血液毒性、肝障害などの副作用が報告されている。

高用量レジメンを検討した理由

初回のTDMでトラフ値を15 μg/mL以上とするためには、一般的な初期投与設計(初日のみ400 mgを1日2回)では不十分であり⁹⁾¹²⁾¹³⁾、通常1回400 mg、1日2回の2日間連続投与が行われている¹²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾がさらに高用量負荷が必要

4) 腎機能および肝機能の指標となる臨床検査値の変動

腎機能の指標である、ScrはTEIC投与開始時と4日目の平均値に有意な変動は見られなかった(p=0.08)。(図6)

投与開始4日目に腎障害を認めた症例は1例で、TEICのトラフ値は25.5 μg/mLであった。

AST/ALTは、TEIC投与開始時と4日目の平均値に有意な変動は見られなかった(p=0.38/0.16)。(図7)(図8)

とされている。そのため、高用量レジメンでの検討を行った。今回使用した高用量レジメンでは、平均血中トラフ濃度は、 $28.2 \pm 7.8 \mu\text{g/mL}$ で目標を達成できていた。また、目標血中濃度の達成率は58%との報告¹⁶⁾があるなか、本レジメンでは、血中トラフ濃度が20-40 $\mu\text{g/mL}$ を得られた症例が17/21例(81%)であり、高い確率で目標とする血中トラフ濃度を達成できるものと考えられる。

TEIC のトラフ値に影響を及ぼす要因と有害事象

TEIC の血中濃度の変動の要因としては、分布容積やクリアランスの変動が考えられる。菅原らは、体重あたりの投与量と血中トラフ濃度の関係について、相関性は認められなかったが、体重の影響によりトラフ値が低くなる傾向はあったと報告している。また、Ccr と血中トラフ濃度の間には負の弱い相関性が認められ、Ccr 値が大きいほどトラフ値が低くなる傾向であったとも報告している¹³⁾。今回の検討において、体重と Ccr は TEIC の血中トラフ濃度と負の相関関係がみられ、先行研究と同様の傾向がみられた。特に血中トラフ濃度 20 $\mu\text{g/mL}$ 未満を示した 3 症例のうち 2 症例は体重 60 kg 以上 (6 例) であった。同様に 3 症例のうち 2 症例は 80 mL/min 以上 (6 例) であった。しかし、体重が 60 kg 以上や Ccr が 80 mL/min 以上の症例は少なく、症例を増やして検討していく必要があると考えられる。一方、今回の検討では、Ccr 40 mL/min 以下 (5 例) や体重が 50 kg 未満 (5 例) の症例のなかで血中トラフ濃度が 40 $\mu\text{g/mL}$ を超えた症例はなかった。今回、固定用量での検討であったが、個々の腎機能、体重に応じた投与設計を行なうことが、さらに精度の高い投与に繋がるものと考えられる。年齢は血中トラフ濃度変動の因子とは認められず、投与設計においては年齢を考慮した投与量の変更する必要性は低いと考えられる。TEIC は、蛋白結合率が高く、低蛋白血症ではクリアランスが増加し、血中濃度が低下することが考えられるが¹⁷⁾¹⁸⁾、今回の検討では低 Alb 症例で、血中トラフ濃度が低下する傾向は見られたが、相関関係は認められなかった。

抗菌薬の薬物動態を予測するには原疾患や病態の影響も考慮する必要がある。特に重症感染症では augmented renal clearance (ARC) の発現による抗菌薬の血中濃度低下も報告されている。その中で ARC 発現の要因として年齢、敗血症、外傷や手術、熱傷、低アルブミン血症、血液悪性疾患が報告されている¹⁹⁾²⁰⁾。また、血管透過性亢進

や輸液負荷による分布容積の増大なども初期投与においては重要な要因になりうる。さらに、造血管腫瘍患者では、グリコペプチド系抗菌薬のクリアランス増大による血中濃度低下も報告されている²¹⁾²²⁾。造血管腫瘍と固形腫瘍における VCM の薬物動態パラメーターを比較した報告では、VCM クリアランスの増大が示されている²³⁾。投与開始時の Ccr が 40 mL/min 未満の全 5 症例において、血中トラフ濃度が 20-40 $\mu\text{g/mL}$ を得られているのはこれらが要因である可能性が考えられる。

TEIC は VCM に比べて、腎障害リスクは低いとされている²⁾²⁴⁾。今回の検討においても、1 例 (4.8%) のみの発現であり、上田らの報告⁹⁾と同様高用量レジメンであっても腎障害のリスクは低いと考えられたが、症例数が少なく今後の検討が必要である。TEIC 投与期間中のトランスアミナーゼ上昇はトラフ値に依存するという報告があるが²⁵⁾、今回は 1 例 (4.8%) のみの発現であり、投与中止には至らなかった。

本研究の結果と今後の展望

高用量レジメンは、高い安全性を担保しつつ、目標血中トラフ濃度の達成が可能な初期投与方法になりうる可能性があることが示唆された。本研究は、血液内科領域に限定した検討であるため、今後はそれ以外の領域での検討も求められる。また、症例数が少なく、より精度の高い検討を行うためには今後の症例数を増やしていく必要がある。今回、初期投与のみの検討であり、継続的に投与された場合の副作用について検討していない。あくまで、重症例において早期に血中トラフ濃度が 20 $\mu\text{g/mL}$ を得るために使用するための初期投与での検討にすぎない。より安全に継続して使用するには、維持投与における TDM や副作用モニタリングは重要である。特に、感染性心内膜炎や骨関節感染ではしばしば長期間の治療が必要である。長期投与での安全性の検討も今後の課題である。

結 語

TEIC の高用量レジメンは、初期から血中トラフ濃度 20-40 $\mu\text{g/mL}$ を得るために有効な投与方法であると考えられた。症例数を増やし、忍容性についてさらなる検証を行い、より精度と安全性の高い投与方法を確立する必要がある。今回は、検討していないが、その細菌学的、臨床の有効性についても検討を行う必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反はない。

引用文献

- 1) Harding I, MacGowan A P, White L O, et al. Teicoplanin therapy for Staphylococcus aureus septicaemia: relationship between pre-dose serum concentrations and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2000 ; 45 : 835-41
- 2) Gemmell C G, Edwards D I, Fraise A P, et al. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus(MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006 ; 57 : 589-608
- 3) Matsumoto K, Kanazawa N, Ikawa K, et al. Determination of teicoplanin trough concentration target and appropriate total dose during the first 3 days : a retrospective study in patients with MRSA infections. *J Infect Chemother* 2010 ; 16 : 193-9
- 4) Pea F, Brollo L, Viale P, et al. 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) 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会, 日本 TDM 学会抗菌薬 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 2016 日化療会誌 2016 ; 64 : 387-477
- 6) Frye R F, Job M L, Dretler R H, et al. Teicoplanin nephrotoxicity : first case report. *Pharmacotherapy* 1992 ; 12 : 240-2
- 7) Wilson A P R, Gruneberg R N. Safety. In *Teicoplanin nephrotoxicity : The first decade*, The Medicine Group, Abingdon, 1997 ; 137-44
- 8) Pea F, Viale P, Candoni A, et al. Teicoplanin in patients with acute leukaemia and febrile neutropenia : a special population benefiting from higher dosages. *Clin Pharmacokinet* 2004 ; 43 : 405-15
- 9) 上田康晴, 野口周作, 牧真彦, ほか. Teicoplanin 高用量投与の有用性と血中濃度. *日化療会誌* 2007 ; 55 : 8-16
- 10) Nakamura A, Takasu O, Sakai Y, et al. Development of teicoplanin loading regimen that rapidly achieves target serum concentrations in critically ill patients with severe infections. *J Infect Chemother* 2015 ; 21 : 449-55
- 11) Wang J T, Liao H I, Wu Lin F L, et al. Loading dose required to achieve rapid therapeutic teicoplanin trough plasma concentration in patients with multidrug-resistant gram-positive infections. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012 ; 110 : 416-20
- 12) Brink A J, Richards G A, Cummins R R, et al. 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
- 13) 菅原満, 山澤裕司, 齋藤嘉津彦, ほか. MRSA 感染症治療における teicoplanin の投与設計の検討. *TDM 研究* 2008 ; 25 : 28-36.
- 14) Outman W R, Nightingale C H, Sweeney K R, et al. Teicoplanin pharmacokinetics in healthy volunteers after administration of intravenous loading and maintenance doses. *Antimicrob Agents Chemother* 1990 ; 34 : 2114-7
- 15) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, et al. High-dose regimen to achieve novel target trough concentration in teicoplanin. *J Infect Chemother* 2014 ; 20 : 43-7
- 16) 柳井真知, 藤谷茂樹, 渡邊周子, ほか. 早期の高トラフ濃度達成を目標としたテイコプラニン初期投与方法と安全性の検討. *日集中医誌* 2012 ; 19 : 39-44.
- 17) Roberts J A, Stove V, De Waele J J, et al. Variability in protein binding of teicoplanin and achievement of therapeutic drug monitoring targets in critically ill patients: lessons from the DALI Study. *Int J Antimicrob Agents* 2014 ; 43 : 423-30
- 18) Brink A J, Richards G A, Lautenbach E E, 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
- 19) Udy A A, Putt M T, Boots R J, et al. ARC-augmented renal clearance. *Curr Pharm Biotechnol* 2011 ; 12 : 2020-9
- 20) van den Anker J N, Knibbe C A J, Tibboel D, et al. Augmented Renal Clearance in Critically Ill Pediatric Patients: Does It Impact the Outcome of Pharmacotherapy? *Pediatr Crit Care Med* 2017 ; 18 : 901-2
- 21) Buelga D S, del Mar Fernandez de Gatta M,

- Herrera E V, et al. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4934-41
- 22) Lortholary O, Tod M, Rizzo N, et al. Population pharmacokinetic study of teicoplanin in severely neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1996 ; 40 : 1242-7
- 23) バンコマイシン塩酸塩点滴静注時の造血器腫瘍と固形腫瘍における薬物動態パラメータの比較. *日本臨床腫瘍薬学会誌* 2018 ; 8 : 5-9
- 24) 田久保慎吾, 竹末 芳生, 高橋 佳子, ほか. 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 ; 62 : 157-16
- 25) 早川太朗, 岸本仁文, 瀧野敦子ほか. 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