

## Teicoplanin の副作用および臨床検査値異常変動

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部\*

Teicoplanin (TEIC) で治療を行った 218 例について、副作用および臨床検査値異常をまとめた。副作用は 10 例 (4.6%) に認められ、発熱 4 例、発疹 3 例、動悸・血圧低下 1 例、食欲不振 1 例、黄疸 1 例であった。程度は中等度で、9 例で薬剤投与が中止された。200 mg 使用例と、400 mg 使用例で、発現率の差はなく、投与量による影響は認められなかった。臨床検査値異常変動は、215 例中 46 例 (21.4%) に認められた。主なものは GOT 上昇、GPT 上昇、好酸球増多であった。腎機能異常は少なく、red man syndrome、聴力障害などはなかった。Vancomycin にみられるヒスタミン遊離能は、TEIC では認められなかった。

**Key words :** Teicoplanin, 副作用, 臨床検査値異常変動

Teicoplanin (TEIC) は、マリオン・メレル・ダウ株式会社で開発されたグリコペプチド系注射用抗生剤である。第 I 相試験による本剤の安全性の確認後、1988 年 5 月に研究会が組織され、臨床的検討が開始された。初期第 II 相臨床試験、後期第 II 相臨床試験、第 III 相臨床試験などが行われ、218 例の臨床例が集積された。1992 年 11 月、東京にて開催された第 39 回日本化学療法学会東日本支部総会、第 41 回日本感染症学会東日本地方会総会合同学会における新薬シンポジウムで、その全容が発表された<sup>1)</sup>。その際、副作用および臨床検査値異常変動をまとめたので報告する。

### 1. 方 法

TEIC の有効性・安全性および臨床用量についての検討を目的として、敗血症、感染性心内膜炎、肺炎、皮膚軟部組織感染症、骨・関節感染症の患者を対象とした。研究協力施設は、内科、皮膚科、外科、整形外科で 65 施設であった。各疾患についての実施要綱が作られ、それに従って行われた。薬剤の投与量は 1 日維持量 200 mg 使用例と、400 mg 使用例に分けられた。副作用が生じた場合には、その症状、程度、発現時期、投薬継続の可否、処置、経過、使用中止後の状態および本剤との関係を調査表に記載した。臨床検査は、所定の検査項目について行い、検査値異常が認められた場合は、その追跡および本剤との関係を調査表に記載した。これらの調査表により集計を行った。なお、検査値異常については日本化学療法学会による検査値異常の判定基準<sup>2)</sup>を参考にして、調査表の再確認を行った。異常反応、臨床検査値異常については、主治医により、本剤との関係が判定され、“明らかに関係あり”、

“多分関係あり”、“関係あるかもしれない”を採択して、副作用および臨床検査値異常変動として集計した。

### II. 結 果

患者の背景因子を Table 1 に示した。全症例は 218 例で、男性 160 例、女性 58 例で男性が多かった。年齢は、50 歳代、60 歳代、70 歳代が多く、全体の約 60% を占めた。重症度は、中等症、重症が大部分で、軽症は少なかった。基礎疾患あり、直前の化学療法ありが多かった。全体として重症、難治の感染症の患者が多かった。200 mg 使用例と 400 mg 使用例は、ほぼ均等に区分された。

疾患別副作用発現頻度を Table 2 に示した。全 218 例中 10 例 (4.6%) に副作用が認められ、疾患別にみると、敗血症・感染性心内膜炎 54 例中 2 例 (3.7%)、呼吸器感染症 67 例中 3 例 (4.5%)、皮膚軟部組織感染症 58 例中 3 例 (5.2%)、骨・関節感染症 39 例中 2 例 (5.1%) であった。疾患による発現頻度の差はなかった。科別では、内科 114 例中 5 例 (4.4%)、外科 31 例中 1 例 (3.2%)、皮膚科 34 例中 2 例 (5.9%)、整形外科 39 例中 2 例 (5.1%) で、科別による発現頻度の差も認められなかった。

年齢別、性別の発現頻度を Table 3 に示した。年齢による差は認められなかったが、男性 3.8% に対して、女性 6.9% と、若干女性に多い傾向があった。

副作用の種類、重症度と薬剤の継続・中止を Table 4 に示した。副作用としては、過敏反応の発熱 4 例 (1.8%)、発疹 3 例 (1.4%) が主なものであった。その他、動悸・血圧低下、食欲不振、黄疸が各 1 例であっ

Table 1. Background of patients (n=218)

Items		Daily dose			
		200 mg	400 mg	Others	Total
Sex	Male	71	80	9	160
	Female	28	29	1	58
Age (yr)	≤ 19	3	5	1	9
	20 ~ 29	4	11		15
	30 ~ 39	3	9		12
	40 ~ 49	7	10	3	20
	50 ~ 59	19	18	1	38
	60 ~ 69	20	27	4	51
	70 ~ 79	24	22	1	47
	80 ~ 89	17	7		24
	90 ~	2			2
Severity	mild	19	9		28
	moderate	42	48	5	95
	severe	38	52	5	95
Underlying diseases	with	89	83	8	180
	without	10	26	2	38
Prechemotherapy	with	64	80	8	152
	without	35	26	2	63
	uncertain		3		3

Table 2. Incidence of adverse events by disease

Disease	No. of cases* evaluated	No. of cases with adverse event(s) (%)
Sepsis and infective endocarditis	54	2 (3.7)
Respiratory tract infections	67	3 (4.5)
Skin and soft tissue infections	58	3 (5.2)
Bone and joint infections	39	2 (5.1)
Total	218	10 (4.6)

\*Including cases evaluated in both dose-finding study and phase III study

Table 3. Incidence of adverse events by age and sex

Age (yr)	No. of cases evaluated			No. of cases with adverse event(s)		
	Male	Female	Total	Male	Female	Total
≤19	6	3	9		1	1 (11.1)
20 ~ 29	11	4	15			
30 ~ 39	10	2	12	1		1 (8.3)
40 ~ 49	17	3	20	1		1 (5.0)
50 ~ 59	27	11	38		1	1 (2.6)
60 ~ 69	41	10	51	2	1	3 (5.9)
70 ~ 79	29	18	47	2	1	3 (6.4)
80 ~ 89	18	6	24			
90 ~	1	1	2			
Total	160	58	218	6 (3.8)	4 (6.9)	10 (4.6)

( ) : %

Table 4. Severity and treatment of adverse events

Adverse event	No. of cases (%)	Severity			Treatment	
		Mild	Moderate	Severe	Continued	Discontinued
Fever	4 (1.8)		4			4
Rash	3 (1.4)		3			3
Palpitation/ Hypotension	1 (0.5)		1			1
Anorexia	1 (0.5)		1			1
Jaundice	1 (0.5)	1			1	
Total	10 (4.6)	1	9		1	9

(Cases evaluated : 218)

Table 5. Adverse events by daily dose

Items	No. of patients	Daily dose		
		200 mg	400 mg	Others
Fever	4	2	2	
Rash	3	1	2	
Palpitation/Hypotension	1		1	
Anorexia	1	1		
Jaundice	1	1		
No. of cases with adverse event(s)	10	5	5	
No. of cases evaluated	218	99	109	10
Incidence (%)	4.6	5.1	4.6	

た。程度は、黄疸が“軽度”で、他は“中等度”であった。薬剤の使用は、黄疸がみられた症例では“継続”されたが、他は“中止”された。薬剤との関係は、発熱の1例が本剤と“明らかに関係あり”で、その他の発熱、発疹の各例は“多分関係あり”であった。他の3例は“関係あるかもしれない”の判定であった。

使用量別について Table 5 に示した。200 mg 使用例 5.1%、400 mg 使用例 4.6% と用量相関は認められなかった。副作用発現までの日数では、その他の3例は2日以内に出現したが、発熱、発疹は6、8、9日目が各1例と11日目以降が4例であった。薬剤の総使用量との関係では、発現日と平行し、その他の3例は1,000 mg 以下であるが、発熱、発疹では4,000 mg 以上のものが5例であった。

臨床検査値異常変動の発現例数を Table 6 に示した。218 例中3例は投与後の検査成績がなく、215 例における成績であった。検査項目の複数以上の組合せが多く、多彩になっているが、血液障害、肝機能異常、腎機能異常の組合せが主なものであった。単独のものとしては、好酸球増多が12例と多かった。GOT 上昇、GPT 上昇を含めた異常例が多くを占めた。46例(21.4%)に異常変動が認められた。薬剤を中止した

ものは9例で、他は使用継続か、使用が終了したものであった。薬剤との関係は、“明らかに関係あり”2例、“多分関係あり”10例と少なく、多くは“関係あるかもしれない”であった。

使用量による比較を Table 7 に示した。200 mg 使用例で19.2%、400 mg 使用例で24.5%で、差は少なかった。個々の検査項目による発現件数を Table 8 に示した。GOT 上昇9.8%、GPT 上昇7.5%、好酸球増多7.3%が主なものであった。検査例数は少なかったが、クレアチニン・クリアランスの低下が5.3%と、腎機能異常例も認められた。発現までの日数は7~9日までが約60%で、13~15日に次の山がある2相性を示した。これは1週間後、2週間後に検査日があり、検査の結果で異常変動が確認されたものが大部分で、臨床的な変化を伴ったものは殆んどなかった。

### Ⅲ. 考 察

TEIC の副作用、臨床検査値異常変動について、218 症例で検討した。副作用の発現例数は10例、4.6%の発現頻度であった。その種類は発熱4例、発疹3例の過敏反応が主なもので、その他として、動悸・血圧低下、食欲不振、黄疸が認められた。科別、疾患別、年齢別などでは差がなく、女性にやや多い傾向であった。

Table 6. Abnormal laboratory findings and treatment

Items	No. of cases (%)	Treatment		
		Continued	Completed	Discontinued
WBC↓・Platelet↓	1		1	
WBC↓・Eosino.↑	1			1
WBC↓・GOT↑	1	1		
WBC↓・GOT↑・γ-GTP↑・ALP↑	1		1	
Eosino.↑	12	7	5	
Eosino.↑・GOT↑・GPT↑	1	1		
GOT↑	2		1	1
GPT↑	1	1		
GOT↑・GPT↑	4	2	1	1
GOT↑・GPT↑・ALP↑	3	1	1	1
GOT↑・GPT↑・LDH↑	1	1		
GOT↑・GPT↑・γ-GTP↑・ALP↑	3	1		2
GOT↑・GPT↑・T-Bil↑	1	1		
GOT↑・GPT↑・γ-GTP↑・ALP↑・LDH↑	1			1
GOT↑・LDH↑	1	1		
GOT↑・BUN↑	1	1		
GOT↑・T-Bil↑	1	1		
GPT↑・LDH↑・BUN↑	1	1		
γ-GTP↑	1		1	
γ-GTP↑・ALP↑	1		1	
ALP↑	1		1	
ALP↑・LDH↑・T-Bil↑	1	1		
BUN↑・S-Cr↑	1			1
BUN↑・Ccr↓	1	1		
S-Cr↑・Ccr↓	1	1		
Ccr↓	1		1	
Urinary sediment (RBC)	1			1
Total	46 (21.4)	23	14	9

(Cases evaluated : 215)

過敏反応については、本剤との関係が疑われたが、その他のものは“関係あるらしい”というものであった。臨床検査値異常変動は21.4%に認められ、GOT、GPT上昇と好酸球増多が主なものであった。本剤との関係が疑われるものは少なく、多くは“関係あるらしい”という判定であった。用量による相関も明確でなかった。TEICは、すでに諸外国で多くの症例が検討されている。Lewisら<sup>3)</sup>の、ヨーロッパにおける、1431例の報告では、adverse eventsの発生頻度は13.2%となっている。臨床検査値異常の判定に差があるので、その総頻度の比較は出来ないが、アレルギー性反応は2.4%、その他の副作用も同頻度で本報告と近似のものであった。軽度の耳毒性が4例に認められたが、そのうち2例はアミノグリコシド系薬剤が併用されていた。Stilleら<sup>4)</sup>の、旧西ドイツでの310例の検討では、副作用は約8%、その中でアレルギー性のもは3例(1%)であった。この報告も、本報告と近似の頻度であった。

TEICは、vancomycin (VCM) と類似の構造で、その適応も近似している。我が国におけるVCMの報

告<sup>5)</sup>によると、副作用は107例中12例(11.2%)で、その内訳は発疹などの過敏反応が9例と多く、また臨床検査値異常は24.3%に認められ、その内訳は、本報告と同様であった。この両剤についての比較した治験は、我が国において行われていないが、まとめられた成績の比較では、大きな差はないようであった。

VCMの特有な副作用として、red man syndromeがある。これはVCMのヒスタミン遊離能によるものと考えられている。TEICは構造上、VCMに似ており、この問題が考慮される。Sahaiら<sup>6)</sup>は、両剤のヒスタミン遊離能を検討するため、12名の被験者で検討を行っている。VCMおよびTEICそれぞれ15mg/kgを、前者は1時間、後者は30分間の点滴静注を行い、血中のヒスタミン濃度を測定した。その成績をFig. 1に示した。VCMでは明らかにヒスタミン濃度の上昇を認めたが、TEICでは認めなかった。我が国においては、中島ら<sup>7)</sup>が、6名の日本人被験者により、TEIC 400mgを100mlの生理食塩水に溶解し、空腹時に30分間で点滴静注し、血中のヒスタミン濃度を測定した。その成績をFig. 2に示した。TEICによるヒスタミン

Table 7. Laboratory test abnormalities by daily dose

Items	No. of cases (%)	Maintenance dose (mg)	
		200 mg	400 mg
WBC ↓ · Platelet ↓	1	1	
WBC ↓ · Eosino. ↑	1		1
WBC ↓ · GOT ↑	1	1	
WBC ↓ · GOT ↑ · $\gamma$ -GTP ↑ · ALP ↑	1		1
Eosino. ↑	12	5	7
Eosino. ↑ · GOT ↑ · GPT ↑	1	1	
GOT ↑	2	1	1
GPT ↑	1	1	
GOT ↑ · GPT ↑	4		4
GOT ↑ · GPT ↑ · ALP ↑	3	1	2
GOT ↑ · GPT ↑ · LDH ↑	1		1
GOT ↑ · GPT ↑ · $\gamma$ -GTP ↑ · ALP ↑	3	2	1
GOT ↑ · GPT ↑ · T-Bil ↑	1	1	
GOT ↑ · GPT ↑ · $\gamma$ -GTP ↑ · ALP ↑ · LDH ↑	1		1
GOT ↑ · LDH ↑	1		1
GOT ↑ · BUN ↑	1		1
GOT ↑ · T-Bil ↑	1		1
GPT ↑ · LDH ↑ · BUN ↑	1	1	
$\gamma$ -GTP ↑	1		1
$\gamma$ -GTP ↑ · ALP ↑	1		1
ALP ↑	1		1
ALP ↑ · LDH ↑ · T-Bil ↑	1		1
BUN ↑ · S-Cr ↑	1	1	
BUN ↑ · Cr ↓	1	1	
S-Cr ↑ · Cr ↓	1**		
Cr ↓	1	1	
Urinary sediment (RBC)	1	1	
No. of cases with abnormalities	46 (21.4)***	19 (19.2)	26 (24.5)
No. of cases evaluated	215***	99	106*
Incidence (%)	21.4***	19.2	24.5

\* 3 of 109 cases were excluded from evaluation due to lack of post-test

\*\* occurred in one of 10 patients at other doses

\*\*\* including results of 10 patients treated by other doses

Table 8. Incidence of laboratory test findings

Item	No. of measurements	No. of abnormalities (%)
Platelet ↓	213	1 (0.5)
WBC ↓	212	4 (1.9)
Eosino. ↑	192	14 (7.3)
GOT ↑	214	21 (9.8)
GPT ↑	213	16 (7.5)
$\gamma$ -GTP ↑	189	7 (3.7)
ALP ↑	203	11 (5.4)
LDH ↑	157	5 (3.2)
T-Bil ↑	203	3 (1.5)
BUN ↑	210	4 (1.9)
S-Cr ↑	211	2 (0.9)
Cr ↓	57	3 (5.3)
Urinary sediment (RBC)	139	1 (0.7)
No. of abnormalities		92 cases
No. of cases with abnormalities		46 cases

の遊離は認めず、この検討により、TEICでは red man syndrome の発生はないものと考えられた。

TEIC の副作用の 4.6% は、諸外国の治験と比べて類似のものであり、頻度も多くないと考えられる。本報告の患者背景では、重症、基礎疾患ありの例が多く、その点を考慮すると副作用は少ないと考えられる。臨床検査値異常変動も、他の抗菌剤併用例も含まれており、それらの症例では、必然的に異常変動が多くなることを考慮すると、その発生頻度は多いものではない。また、本剤との因果関係の薄いものも多く含まれているので、薬剤によることを厳密に考慮すると、その頻度は下がると思われる。

TEIC の副作用、臨床検査値異常変動について検討を行ったが、特異的なものは認められなかった。本剤の臨床使用には、異常反応を十分考慮する必要はあったが、特に障害はなく、適応に従い安全に投与される

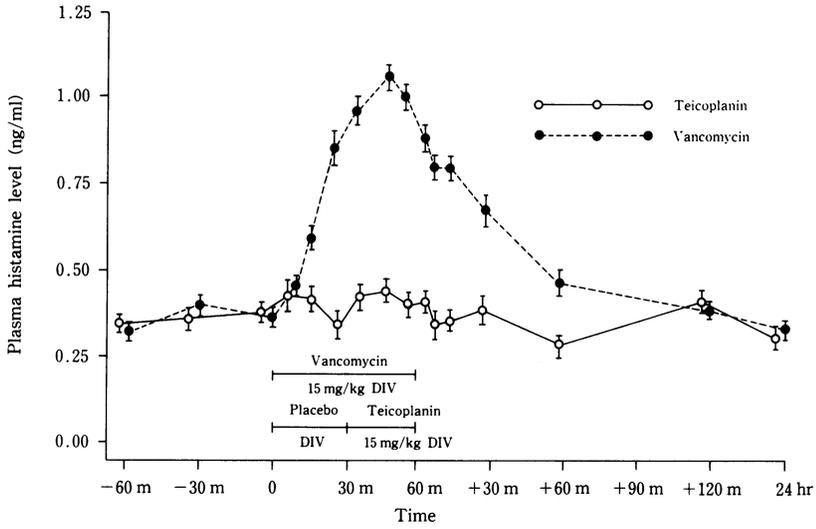


Fig. 1. Plasma histamine levels after infusion of teicoplanin and vancomycin in healthy American volunteers (n= 12)

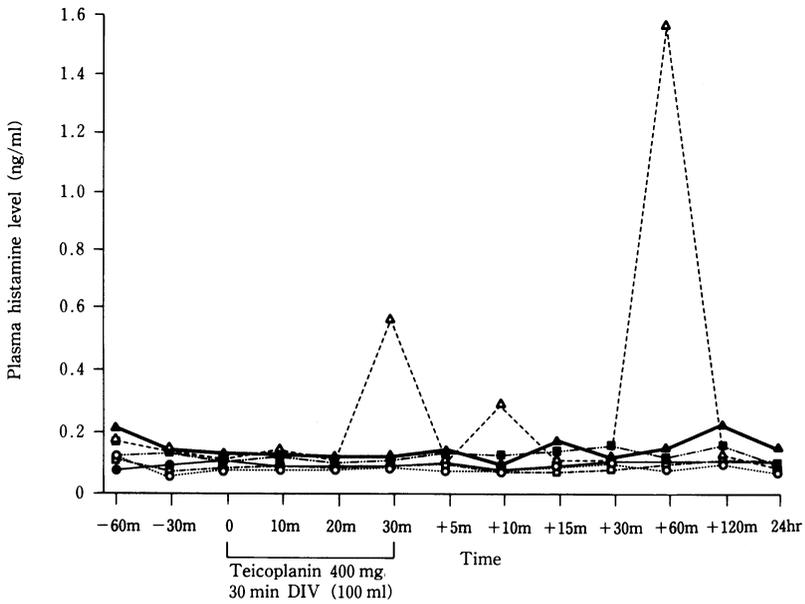


Fig. 2. Plasma histamine levels after infusion of teicoplanin in healthy Japanese volunteers (n= 6)

薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 齋藤 篤, 松本文夫: 第 39 回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。Teicoplanin, 東京, 1992
- 2) 国井乙彦: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準案。Chemotherapy 39: 687~689, 1991
- 3) Lewis P, Garand J-J, Parenti F: A multicentre open clinical trial of teicoplanin in infections caused by Gram-positive bacteria. J Antimicrob Chemother 21 (Suppl A): 61~67, 1988
- 4) Stille W, Sietgen W, Dieterich H-A, Fell J J: Clinical efficacy and safety of teicoplanin. J Antimicrob Chemother 21 (Suppl A): 69~79, 1988
- 5) 島田 馨, 花谷勇治, 目黒英典, 菅野治重: MRSA による重症感染症に対する注射用塩酸バンコマイシンの臨床研究。Chemotherapy 40: 86~101, 1992
- 6) Sahai J, Healy D P, Shelton M J, Miller J S, Ruberg S J, Polk R: Comparison of Vancomycin and Teicoplanin-Induced Histamine Release and "Red Man Syndrome". Antimicrob Agents Chemother 34: 765~769, 1990
- 7) 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。Chemotherapy 41 (S-2): 88~102, 1993

Side effects and abnormal laboratory findings of teicoplanin

Akira Saito

College of Medical Technology, Hokkaido University  
Kita 12-jo, Nishi 5-chome, Kita-ku, Sapporo 060, Japan

Data on the side effects and abnormal clinical laboratory findings of teicoplanin (TEIC) were reviewed. Of the 218 cases treated with TEIC, 10 (4.6%) reported side effects: fever in 4 cases, skin rash in 3, and palpitation and hypotension, anorexia and jaundice in one case each. All of the side effects were moderate in severity, and 9 patients were withdrawn from the therapy.

No difference in frequency was observed between the dosage of 200 mg/day and that of 400 mg/day. Of 215 cases evaluated, 46 (21.4%) reported abnormal variations in clinical laboratory findings. The most common episodes were increases in GOT/GPT and eosinophilia. The incidence of renal disorders was low. Red man syndrome and auditory disorders were not reported. Histamine release, as noted with vancomycin, was not observed with TEIC.