

健康成人志願者、ならびに腎機能障害者における Dibekacin 静脈内持続注入時の薬動学的研究

山 作 房 之 輔・鈴 木 康 稔
水原郷病院内科

小 宮 泉・梅 村 甲 子 郎
明治製菓株式会社中央研究所

(昭和 56 年 4 月 6 日受付)

出血性素因や腎機能障害を伴う白血病などの血液疾患を中心に行なわれる Dibekacin(DKB) 点滴静注療法の基礎的検討として、健康成人志願者 4 名、クレアチニン・クリアランス 40 ml/min 以上の腎機能障害患者 7 名に DKB の定速度、1 時間、静脈内注入を行ない、bioassay, radioimmunoassay(RIA), enzymeimmunoassay (EIA) により血清中濃度を測定した。

健康成人に対する 100 mg/hr, 1 時間静脈内注入終了時の平均 DKB 血清中濃度は 8.41 μ g/ml で、cross over して行なった同量筋注時の理論的平均最高濃度 6.78 μ g/ml からおよそ 1.5 μ g/ml 高くなったが、 β 相の血清中濃度推移、血清中濃度半減期 ($T_{1/2}$) は両群ほぼ同様であった。

全例に対する 50 mg/hr, 1 時間注入時の β 相の $T_{1/2}$ は志願者群 2.02 時間に対して、Ccr 48 ml/min の 2 例の平均値は 5.33 時間に延長した。注入終了時の DKB 血清中濃度を被検者の体表面積で補正し、体格を標準化して比較したが、今回の腎機能の範囲内では腎機能が低下しても上昇せず、被検者のヘマトクリット値 (Ht) が Ccr と相関したことから赤血球をはじめとする細胞固形成分の減少による相対的分布容量の増加が 1 つの原因と推定された。

RIA 法、ならびに EIA 法測定値と bioassay 法測定値の間にはそれぞれ $r=0.926$, ならびに 0.972 の高い相関を認めた。EIA 測定値は bioassay 測定値 8~10 μ g/ml 台の血清中濃度の際に 1.3~1.8 μ g/ml 低値を示したが、これらの特性を承知すれば血清中濃度チェックのための rapid assay 法として両方とも有用と考えられた。

アミノ配糖体抗生剤は原則として筋注で使用するが、出血性素因や腎機能障害を伴う白血病などの抵抗力の著しく低下した患者の重症、難治、複雑性感染症に対して点滴静注で使用せざるを得ないことも稀でない。私どもは Dibekacin (DKB) を選び、健康成人志願者 4 名、クレアチニン・クリアランス 40 ml/min 以上の種々の程度の腎機能を有する患者 7 名に点滴療法の基礎となる定速度静脈内持続注入を行ない、得られた血清中、尿中濃度を薬動学的に解析し、筋注との比較、腎機能との関係を検討し、また血清中濃度は bioassay, radioimmunoassay, enzymeimmunoassay により測定し、測定法による測定値の比較を行ない、これらの測定法の有用性についても検討した。

I. 対象と方法

1. 対象および投与方法

27~31 歳の健康成人男子志願者 4 名と内因性クレアチニン・クリアランス (Ccr) 48~114 ml/min の種々の

程度の腎機能を有する入院患者 7 名を対象とした。被検者の体格、Ccr は Table 1 に示した。このほか赤血球数、Hb, Ht, 白血球数、血清中 GOT, GPT, Al-P, BUN, クレアチニン、 β_2 ミクログロブリン、尿酸、Na, K, Cl, 総蛋白量、蛋白電気泳動を全例に検査した。

健康成人志願者には DKB の 100 mg 筋注, 100 mg ならびに 50 mg の定速度、1 時間静脈内注入を、入院患者には 50 mg 定速度、1 時間静脈内注入を行なった。注入時には DKB をそれぞれ 100 mg/30 ml, 50 mg/30 ml となるように生理食塩水に溶解し、持続注入器 (UNITA I 型 B. Braun Melsungen Apparatebau 社製) を用いて 30 ml/hr の定速度で 1 時間で静脈内に注入した。採血は腎機能と解析の目的に応じて Table 2, 3, 5 に示した時間に行なった。

2. 体液中濃度測定法

Bioassay : *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし、Mycin Assay Agar 培地 (AREI)(pH 7.8~8.0) を用

Table 1 Background of healthy volunteers and patients

Subject	Age (yrs)	Sex	Height (cm)	Weight (kg)	Body surface area (m ²)	Ccr (ml/min/1.73m ²)	
Healthy volunteer	A	27	M	169.5	66	1.76	140
	B	31	M	167	69	1.78	131
	C	29	M	169.5	59	1.68	129
	D	28	M	181	62	1.80	127
Patient	E	54	M	157	41	1.36	114
	F	60	M	156.5	52.2	1.51	98
	G	72	M	165.5	46	1.48	64
	H	68	F	136.1	45	1.28	61
	I	77	M	151.6	41	1.33	60
	J	51	M	154.7	47.5	1.43	48
	K	69	F	148	40.5	1.29	48

Table 2 Serum levels of DKB in healthy volunteers after intravenous constant infusion of 100 mg and 50 mg for 1 hour

Volunteer	100 mg							50 mg						
	0.5 hr	1 hr	1.25 hr	1.5 hr	2 hr	4 hr	6 hr	0.5 hr	1 hr	1.25 hr	1.5 hr	2 hr	4 hr	6 hr
A	4.27	8.4	6.5	4.44	3.74	1.5	0.78	3.4	4.3	3.75	2.68	2.12	1.93	0.47
B	4.3	7.45	6.25	5.48	4.06	1.45	0.71	2.9	4.67	4.06	3.57	2.9	1.27	0.59
C	4.46	6.85	5.7	5.18	4.3	1.46	0.66	3.0	4.44	3.14	3.0	2.05	0.84	0.35
D	6.04	10.95	7.1	6.22	4.84	2.05	1.0	3.01	4.06	4.44	3.29	2.9	2.5	0.84
Mean	4.77	8.41	6.39	5.33	4.24	1.62	0.79	3.08	4.37	3.85	3.14	2.49	1.64	0.56

いる薄層カップ法により, Monitrol 血清で希釈した標準液を用いて血清中濃度を, pH 8.0 の 0.1 M-phosphate buffer(PBS) を用いて尿中濃度を測定した。

radioimmunoassay (RIA): 血清サンプル 0.1 ml を buffer(0.01 M-PBS, pH 7.5, 0.01% NaN₃ を含む) 10 ml に加え, その 0.1 ml をサンプルとした。その血清サンプルを Fig.1 に示すように, 抗 DKB 血清 0.1 ml, ¹²⁵I で標識した DKB 溶液 0.1 ml, 抗ウサギ γ -

グロブリン-ヤギ 血清 (通称第二抗体) 0.1 ml とともに室温で 20 分間インキュベートしたのち室温で 3,000 rpm, 15 分遠心分離して沈殿を採取し, その放射能を測定, あらかじめ作成した検量線によりサンプル中の DKB 量を算出した。

enzymeimmunoassay (EIA): 前述の RIA における ¹²⁵I 標識 DKB のかわりに酵素 (アルカリンフォスファターゼ) で標識した DKB 溶液を使用し, 同様に遠心分離して沈殿を採取し, これに 0.02 M 基質 (disodium p-nitrophenyl phosphate) 溶液を加え, 37°C 30 分インキュベートした後 0.1 N NaOH を加えて酵素反応を停止させ, 生成した p-nitrophenol の量を分光光度計で測定, あらかじめ作成した検量線を用いてサンプル中の DKB 量を算出した。

3. 薬動学的解析法

bioassay による測定値についてコンピュータによる“くり返し最小二乗法”を用いてパラメータを計算した。静脈内持続注入時の成績はtwo-compartment open model により, 筋注時の成績は one-compartment open model による解析¹⁾を行なった。

Fig.1 Assay protocol for RIA of DKB

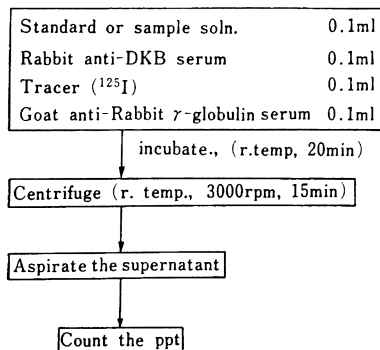
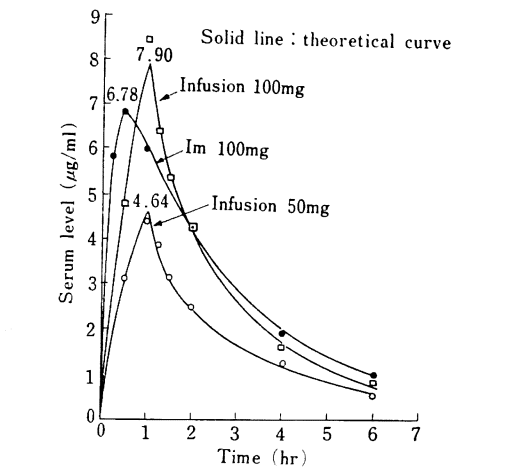


Table 3 Serum levels of DKB in healthy volunteers after a single intramuscular injection of 100 mg

Volunteer	0.25 hr	0.5 hr	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr
A	6.24	8.37	5.69	4.2	1.98	1.0
B	3.78	5.23	5.0	4.19	2.03	1.07
C	6.24	6.27	5.95	3.46	1.89	0.84
D	7.11	7.45	7.33	5.1	1.95	1.07
Mean	5.84	6.83	5.99	4.24	1.96	1.00

Fig.2 Serum levels of DKB after 1-hour intravenous constant infusion(50 mg, 100 mg) and intramuscular injection (100 mg) in healthy volunteers

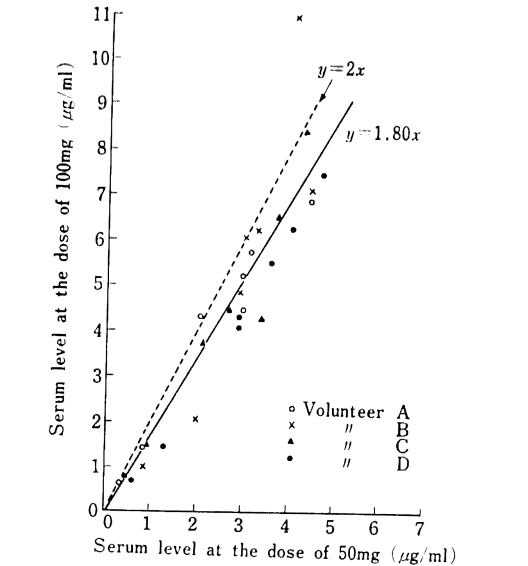


II. 成績

1. 志願者 4 名 (症例 A~D) の血清中, 尿中濃度 静脈内持続注入時, 筋注時の bioassay 測定値をそれぞれ Table 2, 3 に示し, 各投与方法の平均血清中濃度と平均血清中濃度を解析して求めたパラメータによる simulation curve を Fig.2 に示した。

静脈内持続注入時の最高血清中濃度は注入終了時にあり, 100 mg 注入時の最高血清中濃度は 50 mg 注入時に比較して若干のばらつきがみられたが, 平均最高血清

Fig.3 Comparison of serum levels after intravenous constant infusions for 1-hour at the dose of 50 mg and 100 mg in 4 healthy volunteers



中濃度はそれぞれ 8.41 と 4.37 µg/ml であった。また, 100 mg と 50 mg 注入時の血清中濃度をそれぞれ縦軸と横軸にとり, 同一採血時点における血清中濃度について投与量との関係を Fig. 3 に示したが, $y=1.80x$ となり, 完全ではなかったが DKB 血清中濃度と投与量との間には概ね dose response がみられた。100 mg 1 時間持続注入時と筋注時の平均最高血清中濃度は注入時の方が筋注時より 1 µg/ml あまり高かったが, 2 時間以後の β 相では両群の血清中濃度はほぼ等しい推移をとった。

注入開始, あるいは筋注後 6 時間までの各投与時の平均尿中回収率を Table 4 に示したが, 64.1~72.8% が回収された。

2. 患者 7 名 (症例 E~K) の血清中, 尿中濃度 腎機能に応じて測定した注入終了時から 6~8 時間後までの血清中濃度を Table 5 に示した。患者の腎機能に基いて 3 群に分け, 各群の平均血清中濃度と, それに

Table 4 Urinary excretion of DKB after 1-hour intravenous constant infusion and intramuscular administration

Subject	Administration method	Dose (mg/man)	Excretion percent Mean $\pm$ S. D.	Urin collecting period (hr)
Healthy volunteer	1 hr infusion	100	72.8 $\pm$ 7.2	0~6
Healthy volunteer	1 hr infusion	50	64.1 $\pm$ 3.9	0~6
Healthy volunteer	im	100	72.0 $\pm$ 14.0	0~6
Patient 95 < C _{cr} < 115	1 hr infusion	50	52.4 $\pm$ 26.4	0~6
Patient 45 < C _{cr} < 65	1 hr infusion	50	37.0 $\pm$ 18.1	0~8

Table 5 Serum levels of DKB in patients with different creatinine clearance after intravenous constant infusion of 50 mg for 1 hour

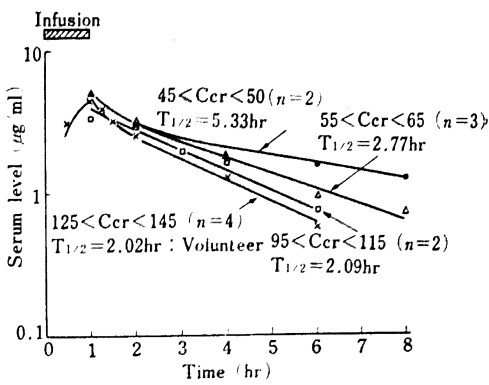
Patients	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	8 hr
E	3.42	3.41	2.04	1.66	0.47	—
F	3.44	2.41	1.85	1.57	1.0	—
G	4.68	2.45	—	1.38	1.19	1.07
H	5.78	3.46	—	1.71	0.33	0.15
I	4.92	3.66	—	2.28	1.27	0.93
J	5.01	3.39	—	2.12	2.0	1.52
K	5.0	2.71	—	1.45	1.07	1.0

基いて計算したパラメータによる simulation curve を Fig. 4 に示し、志願者とも比較した。患者の体格は志願者よりかなり小さく、個体あたりの投与量を一定にして得た血清中濃度は直接比較し難いが、腎機能障害例では全例 8 時間後まで志願者の 6 時間値を上回る程度の濃度が測定され、血清中濃度半減期 ($T_{1/2}$) の延長が認められた。Table 4 に示した 6~8 時間後までの尿中回収率も腎機能低下群では明らかな減少が認められた。

3. 腎機能と薬動力学解析値

各症例ごとに求めた薬動力学解析値を Table 6 に示した。志願者の β 相における DKB $T_{1/2}$ は持続注入時でも筋注時でもおよそ 1.5~2 時間の間にあり、患者では Ccr 48 ml/min の 2 例の $T_{1/2}$ は著明に延長してお

Fig. 4 Average serum levels of dibekacin in healthy volunteers and patients with different creatinine clearance after 1-hour intravenous constant infusion at the dose of 50 mg



り、Fig. 4 の結果と同様であった。症例 G では 4, 6, 8 時間における血清中濃度の変化が少なく、 β 相の消失速度定数 (β) が小となり、 $T_{1/2}$ が大、body clearance (Cb) は小となった。Ccr と Cb, Ccr と β の相関を Fig. 5, 6 に示した。Ccr と Cb, および β の間には、それぞれ (1) 式、(2) 式に示す 1 次相関が得られた。

$$Cb = 0.456 \cdot Ccr + 14.5 \quad (r = 0.760, n = 11, P < 0.01) \quad (1)$$

$$\beta = 0.00305 \cdot Ccr + 0.00154 \quad (r = 0.650, n = 11, P < 0.05) \quad (2)$$

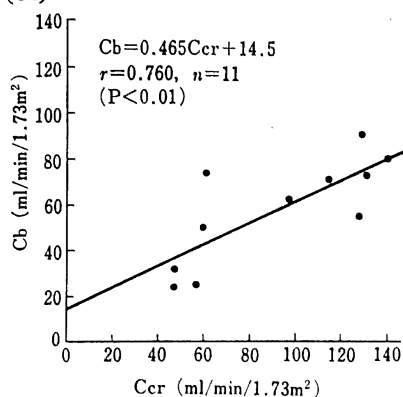
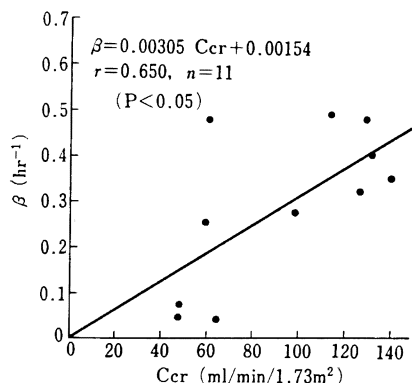
β と Ccr の相関は Cb と Ccr の相関に比べ若干劣って

Table 6 Pharmacokinetic parameters of DKB in man

Subject & Administration method		Dose (mg)	$V_{d\beta}$ or V_d^* (l/1.73 m ²)	β or k_{el}^* (hr ⁻¹)	$T_{1/2}^*$ (hr)	C_b^* (ml/min/1.73 m ²)	Ccr (ml/min/1.73 m ²)
1 hr infusion	A	50, 100	13.78	0.3471	2.00	79.7	140
	B	50, 100	10.92	0.3985	1.73	72.5	131
	C	50, 100	11.31	0.4773	1.45	90.0	129
	D	50, 100	10.46	0.3195	2.17	55.7	127
	E	50	8.68	0.4861	1.43	70.3	114
	F	50	17.44	0.2061	3.36	59.9	98
	G	50	34.77	0.0428	16.2	24.8	64
	H	50	9.31	0.4750	1.46	73.7	61
	I	50	11.95	0.2515	2.76	50.1	60
	J	50	20.14	0.0727	9.53	24.4	48
	K	50	39.35	0.0491	14.1	32.2	48
im	A	100	11.00	0.4199	1.65	77.0	140
	B	100	14.70	0.3168	2.19	77.6	131
	C	100	13.01	0.3815	1.82	82.7	129
	D	100	10.30	0.3817	1.82	65.5	127

*) $V_{d\beta}, \beta, C_b = V_{d\beta}, T_{1/2}(\beta\text{-phase})$: Two-compartment model for intravenous constant infusion
 $V_d, k_{el}, C_b = V_d \cdot k_{el}$: One-compartment model for intramuscular injection

Fig. 5 Relationship between Ccr and body clearance (Cb) of DKB

Fig. 6 Relationship between Ccr and elimination rate constant (β) of DKB

いた。

4. bioassay, RIA, EIA 測定値の相関

今回、私どもは同一血清サンプルを bioassay, RIA, EIA の3つの測定法で測定したので、各測定法相互の相関について検討した。

RIA と bioassay 測定値の間には Fig. 7 に示したように $y = 1.16x + 0.02$ で、相関係数 0.926 の高い相関がみられた。また EIA は志願者に各投与法を行なった際に bioassay で最高値となった計 12 検体についてだけ測定したが、bioassay 測定値との間には Fig. 8 に示したように、 $y = 0.788x + 0.677$ で相関係数 0.972 の相関がみられた。RIA は bioassay よりやや高い値を示し、逆に EIA は bioassay より2割程度低い値を示した。

III. 考 察

DKB, Tobramycin(TOB), Gentamicin(GM)などの抗緑膿菌作用を有するアミノ糖抗生剤は一般に重症、難治、複雑性グラム陰性桿菌感染症に用いられることが多く、これら抗生剤の1日量 5 mg/kg, 3分割筋注療法の

Fig. 7 Correlation between serum levels of DKB by the radioimmunoassay and the bioassay

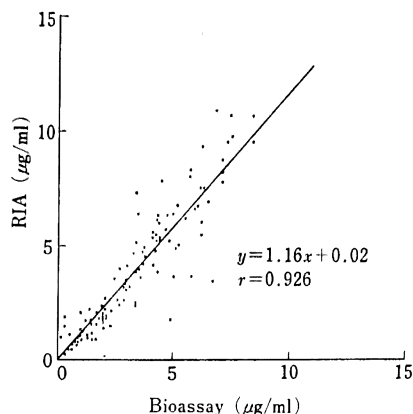
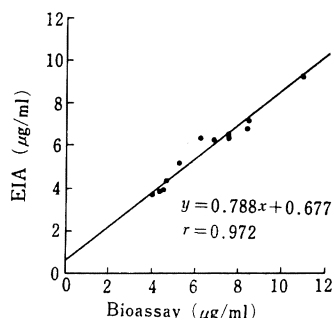


Fig. 8 Relationship between Ccr and peak levels of dibekacin and normalized with body surface area after 1-hour intravenous infusion at the dose of 50 mg



有効性、安全性に関する薬動学的検討結果について既に本誌に報告した²⁾。

一方、難治、複雑性感染症は白血病などの血液疾患、腎機能障害を伴った高齢者などに起こりやすく、出血素因などのため筋注で用いることが困難な場合があり、一部でアミノ糖抗生剤の点滴静注療法が行なわれている^{3,4)}。このため、今回は DKB の点滴療法の基礎となる定速度静脈内持続注入時の薬動学的検討を腎機能正常な健康成人志願者、種々の腎機能を有する入院患者について行なった。

腎機能正常な志願者における 100 mg の筋注と1時間で静脈内に定速度注入した際の血清中濃度の比較では最高血清中濃度は静脈内注入時の方が筋注時より 1 μg/ml あまり高値を示したが、β相における $T_{1/2}$ ならびに実測したβ相の血清中濃度推移は両群はほぼ等しく、既に筆者が報告した Ribostamycin と同様に、DKB の1時間点滴時の血清中濃度推移は最高血清中濃度とα相を除き、最も持続時間の長いβ相では同量の筋注時にほぼ匹敵するものと考えられた。また、100 mg 1時間持続注

入時の最高血清中濃度は 6.85~10.95, 平均 8.41 $\mu\text{g/ml}$ で, 平均血清中濃度から求めたパラメータによる理論値も 7.90 $\mu\text{g/ml}$ となり, 中毒濃度である 10~12 $\mu\text{g/ml}$ に達することは少ないと考えられた。今回の志願者の平均体重は 64 kg で, 100 mg は 1.56 mg/kg にあたり, 1日3回用いるとすれば 4.69 mg/kg となりほぼ 5 mg/kg に匹敵し, 生命に危険のある感染症の場合には1日量 5 mg/kg, 3分割, 1時間点滴療法は選択され得る治療法と思われた。100 mg と 50 mg の1時間持続注入時の血清中濃度の間には $y=1.80x$ とかなり高い相関がみられたので, 感染症の重篤度や使用日数に応じて筋注の場合と同様に1日量 4 mg/kg, あるいは 3 mg/kg の3分割, 1時間点滴療法も有用な使用法と考えられた。

一方, 腎機能障害患者の場合には点滴療法は水負荷を与えるので腎不全例を除外して Ccr 40 ml/min 以上のものに限定し, 安全性を重視して 50 mg (1.23~0.96 mg/kg) 1時間持続注入を行なったが, Ccr が 50 ml/min 以下の例では β 相の $T_{1/2}$ 延長が顕著で, DKB の血清中停滞を認め, 使用法を調節する必要が示された。

$T_{1/2}$ の増大, 換言すれば β の減少は理論的には血清中濃度を上昇させるはずで, Fig. 4 でも腎機能低下に伴って特に β 相で血清中濃度が高く維持された。しかし患者の体格は志願者の体格よりかなり小さく, 各個体あたりの投与量を一定にした試験においては血清中濃度の直接比較は妥当でない。そこで投与量と血清中濃度は比例関係にあると考え (Fig. 2), 一定体表面積あたりの投与量に標準化した際の最高血清中濃度の比較を行なった。Fig. 9 に Ccr に対し標準化した最高血清中濃度をプロットして示した。図中の実線および破線は次のようにして行なった simulation 結果を示す。すなわち, Cb, β 以外の薬動学パラメータと Ccr との有意な相関は認められなかったため, one-compartment model の式に

two-compartment model 補正項, $\varphi=1.143$ を入れて simulation を行なった。

$$C_{\max} = \frac{\varphi K}{C_b} (1 - e^{-\beta T}) \quad (3)$$

$$K = \frac{1000 \times 1.73 \times D}{60 \times T \times BA} \quad (4)$$

式中それぞれの文字は, $C_{\max}$: 最高血清中濃度 ($\mu\text{g/ml}$), D : 投与量 (50 mg/man), T : 薬物の注入時間 (1 hr), C_b : body clearance (ml/min/1.73 m^2), BA : 体表面積 (m^2), K : 薬物の注入速度 ($\mu\text{g/min/1.73 m}^2$), $V_{d\beta}$: β 相における分布容積 (l/1.73 m^2), φ : 補正項 (1.143) を意味する。

(3) 式, (4) 式より

$$C_{\max} \cdot BA / 1.73 = \frac{1000 \cdot D \cdot \varphi}{60 \cdot T \cdot C_b} (1 - e^{-\beta T}) \quad (5)$$

一方,

$$C_b = \frac{1000}{60} \cdot V_{d\beta} \cdot \beta \quad (6)$$

であるから, (5) 式, (6) 式より,

$$C_{\max} \cdot BA / 1.73 = \frac{D \cdot \varphi}{V_{d\beta} \cdot \beta \cdot T} (1 - e^{-\beta T}) \quad (7)$$

Ccr の変化に伴い $V_{d\beta}$ が変化しない場合を想定すると, Ccr の変化に伴い β が減少し, 最高血清中濃度 ($C_{\max} \cdot BA / 1.73$) は上昇するはずである ((7) 式)。志願者の $V_{d\beta}$ の平均値および (2) 式を (7) 式に代入して Ccr の変化に対し $C_{\max} \cdot BA / 1.73$ の変化を simulation すると Fig. 9 の破線のようになる。一方, (1) 式, (2) 式を (5) 式に代入して $C_{\max} \cdot BA / 1.73$ を simulation すると Fig. 9 の実線のようになり, 実測値との一致も良好であった。このことは Ccr の減少に伴い分布容積に増加傾向のあることを意味する。

被検者全員に行なった諸検査のうち, 血清ヘマトクリット値 (Ht) と Ccr の間には Fig. 10 に示したように

Fig. 9 Correlation between serum levels of DKB by the enzymeimmunoassay and the bioassay

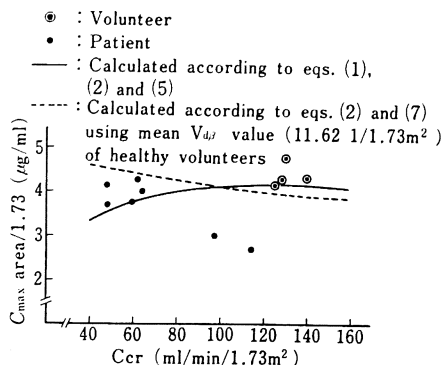
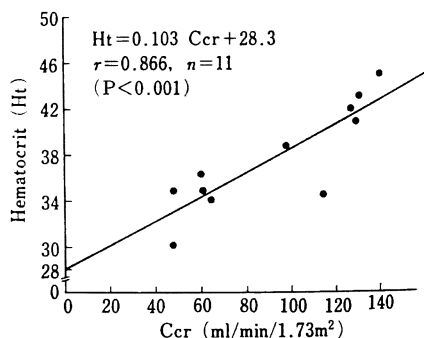


Fig. 10 Relationship between Ccr and hematocrit value



危険率 0.1% 以下 ($r=0.866$, $n=11$) の良好な相関がみられた。もとより ($1-Ht$) は全血中の血漿部分の体積比率を示すものであるが、細胞と細胞外液の間にも同様の関係が成立つ傾向にあると考えられ、腎障害患者においては体重あたりの細胞外液量が増加している可能性が考えられる。DKB をはじめとするアミノ糖抗生剤は主に細胞外液に分布し、細胞内への分布は少ないものと考えられており⁹⁾、腎機能低下患者における DKB の分布容積の増加傾向に赤血球をはじめとする細胞固形成分の減少が一要因になっていることも考えられた。

アミノ糖抗生剤は第 8 脳神経と腎に対する毒性があり、腎機能障害患者や長期間使用する場合には血清中濃度を測定して中毒濃度に達していないことを確認することが望ましい。従来行なわれた bioassay は濃度測定に約 1 日間を要するので rapid assay 法として RIA 法や EIA 法が開発され、私どもも 3 つの測定法によって血清中濃度を測定して比較した。RIA 法による測定値は bioassay 測定値とよく相関し、DKB 血清中濃度チェックのための優れた rapid assay 法と考えられた。EIA 法は、今回は bioassay 法で血清中最高濃度値の得られた検体 (およそ 4~11 $\mu\text{g/ml}$) について測定したが、全検体とも bioassay 法より低目の結果を得、特に bioassay 測定値 8~10 $\mu\text{g/ml}$ 台の 3 検体では 1.3~1.8 $\mu\text{g/ml}$ 低値であった。しかし、このような EIA 法の特性を承知し

て、例えば EIA 法で 8 $\mu\text{g/ml}$ 台の値を得た際には血清中濃度は 10 $\mu\text{g/ml}$ を超えている恐れありと判断して対策を講ずるようになれば、血清中濃度チェックのための rapid assay 法として充分利用し得る測定法と考えられた。

文 献

- 1) YAMASAKU, F.; Y. SUZUKI & K. UMEMURA.: pharmacokinetics of ribostamycin in healthy volunteers and patients with impaired renal function. *Jap. J. Antibiotics* 33: 1318~1331, 1980
- 2) 山作房之輔, 鈴木康稔: アミノ配糖体系抗生剤の薬動学的研究 1. Gentamicin, Dibekacin, Tobramycin について。Chemotherapy 29: 577~582, 1981
- 3) 山口博志, 市丸道人: 急性白血病に併発する細菌感染症の治療。CFX, AMK, TIPC, LCM による 24 時間持続点滴法について。Jap. J. Antibiotics 33: 1215~1222, 1980
- 4) 土屋 純, 宮尾誠一, 東雲正剛, 高桑正道, 蒙 民光: Amikacin 点滴静注の経験。Jap. J. Antibiotics 33: 711~715, 1980
- 5) CHRISTOPHER, T. G.; D. KORN, A. D. BLAIR, A. W. FORREY, M. A. O'NEILL & R. E. CUTLER: Gentamicin pharmacokinetics during hemodialysis. *Kidney. Int.* 6: 38~44, 1974

PHARMACOKINETICS OF DIBEKACIN IN HEALTHY SUBJECTS AND PATIENTS WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION AFTER INTRAVENOUS CONSTANT INFUSION

FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTOSHI SUZUKI

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital, Niigata, Japan

IZUMI KOMIYA and KOSHIRO UMEMURA

Central Research Laboratories, Meiji Seika Kaisha, Ltd., Yokohama, Japan

A pharmacokinetic study of dibekacin, 3',4'-dideoxykanamycin B(DKB) was conducted in 4 healthy subjects and 7 patients with impaired renal function whose creatinine clearances (Ccr) were more than 40 ml/min, in order to obtain basic data for intravenous drip infusion. Serum levels of DKB were determined with three methods, bioassay, radioimmunoassay (RIA), and enzymeimmunoassay (EIA), and the correlations were examined among three methods.

The mean maximum serum concentration of DKB after 1-hour iv constant infusion of 100 mg in healthy subjects was 8.41 $\mu\text{g/ml}$, which was higher than the theoretical maximum serum concentration (6.78 $\mu\text{g/ml}$) after im injection of a single dose of 100 mg. However, there was no significant differences in the serum half-lives ($T_{1/2}$) and the serum levels in β -phase between the two routes of administration. While the mean $T_{1/2}$ in β -phase after 1-hour iv constant infusion was 2.02 hr in

healthy subjects, it was 5.33 hr in two patients whose Ccr's were 48 ml/min. The maxima serum levels of healthy subjects after iv constant infusion of a dose which was normalized by body surface area were compared with those of patients. In this experiment, the maximum serum level did not increase as Ccr decreased. This was expressed in terms of the increase of the volume of distribution in low Ccr patients. A good linear relationship between Ccr and hematocrit value (Ht) was obtained. Therefore, the increase of the volume of distribution in patients would be partially caused by the decrease of Ht.

The correlative coefficient between the two values determined by bioassay and RIA was 0.926 and that between bioassay and EIA was 0.972. The serum levels determined by EIA were 1.3~1.8 $\mu\text{g/ml}$ lower than those determined by bioassay when the serum levels determined by bioassay were 8~10 $\mu\text{g/ml}$. If this is taken into consideration, both RIA and EIA will be usefull methods for a monitor of the serum levels of DKB.