

# Tobramycin 静脈内投与法の薬動学的検討

稲松 孝思・島田 馨・浦山 京子

東京都養育院附属病院内科

山田 秀雄・島村 健治

塩野義製薬株式会社研究所

(昭和 56 年 4 月 8 日受付)

Tobramycin (以下 TOB と略す) を静脈内に投与する際の適正な投与方法を知る目的で、健康成人男子 4 名に対し、cross over で TOB 1 mg/kg を 60 分、30 分、15 分かけて持続注入ポンプを用いて静脈内に投与し、筋注投与時と血中濃度推移を比較検討した。

60 分、および 30 分かけて静脈内に持続注入した場合の血中濃度実測値を two compartment open model を適用して解析し、薬動学的パラメーターを算出した。このパラメーターを用いて、2 分、5 分、15 分、30 分、60 分、120 分、360 分かけて静脈内に TOB 1 mg/kg を投与した際の血中濃度を予測すると、ピーク値はそれぞれ 7.6, 7.4, 6.6, 5.7, 4.5, 3.3, 1.7  $\mu\text{g/ml}$  であった。実際に本剤を 15 分間かけて静脈内に投与した際の血中濃度実測値は、予測値とよく一致し、この model による血中濃度予測方法の妥当性が確認された。

この予測法に従えば、TOB 1 mg/kg を 15~120 分かけて静脈内に投与すれば 6.6~3.3  $\mu\text{g/ml}$  のピーク値が得られ、約 100 分間 2  $\mu\text{g/ml}$  以上の血中濃度が維持され、6 時間後には 0.4~0.5  $\mu\text{g/ml}$  にまで低下する。筋注投与時のピーク値は 30~60 分かけて静脈内に投与した場合とほぼ一致した。

アミノ配糖体系抗生剤である Tobramycin (TOB) は近年著増した好気性グラム陰性桿菌感染症の治療に広く使用されるようになってきているが、第 8 脳神経障害、腎障害などの副作用の存在が臨床使用上の隘路となっている。

緑膿菌を含めた大多数の好気性グラム陰性桿菌に対する TOB の最小発育阻止濃度 (MIC) は 2  $\mu\text{g/ml}$  以下であり<sup>1)</sup>、治療上これ以上の血中濃度を一定時間以上維持する必要がある。一方、アミノ配糖体の毒性の発現には血中濃度ピーク値のほか谷の濃度<sup>2-4)</sup>、投与期間<sup>5)</sup>、総投与量<sup>6,7)</sup>などが関係するといわれるが、その詳細は必ずしも明確にはされておらず、Gentamicin, TOB の場合 12  $\mu\text{g/ml}$  以上の血中濃度となる場合、第 8 脳神経障害や腎機能障害の危険が増すと考えられている<sup>1,6-9)</sup>。したがって 2~12  $\mu\text{g/ml}$  という比較的狭い範囲に一定時間血中濃度を維持するために、投与方法の厳密な検討が要求される。この条件をほぼ満たす方法として本邦では、腎機能正常な成人患者に対して TOB は 1 回 60 mg 1 日 2~3 回の筋注投与を行なうのが標準的投与方法とされている<sup>10)</sup>。

出血傾向のため筋注投与ができない場合、ショック状

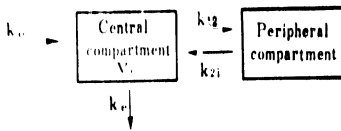
態のため筋注部位よりの薬剤吸収の遅延が予測される場合、あるいは瘦著明で筋肉量の極端に少ない場合、小児において筋短縮症の危惧される場合などには、本剤の静脈内投与が必要となることがある。その際の投与方法の検討が本報の主題である。アミノ配糖体の静脈内投与方法については、近年多数の報告がみられるが、本報では薬動学的方法を用いて、TOB の血中濃度推移を静脈内投与時と筋注投与時で比較検討した。

## I. 対象・方法

対象：19 歳~30 歳、平均年齢 22.5 $\pm$ 5.1 歳の健康成人男子ボランティア 4 名を対象とした。体重は 54~70 kg、平均 63.3 $\pm$ 7.0 kg である。被験者の血清総蛋白、BUN, Creatinine, GOT, GPT, LDH, Al-P, ヘモグロビン、ヘマトクリット値などには異常は認めない。

投与方法：被験者に体重 1 kg 当たり 1 mg の TOB を投与した。筋注投与は 60 mg/1.5 ml の TOB 注射液 (塩野義製薬) をツベルクリン用注射器を用いて量りとり、殿筋内に筋注後 1 分間マッサージした。静脈内投与は 1 mg/kg の TOB 液を生理的食塩水に希釈し全量を 48 ml とし、ツルース万能持続注入ポンプ (中川誠光堂、東京) を用いて、60 分、30 分、15 分かけて持続的

Fig. 1 Two compartment open model



$k_0$ : rate of intravenous infusion  
 $k_{12}$  and  $k_{21}$ : rate constants between two compartments  
 $k_e$ : rate constant of elimination  
 $V_c$ : distribution volume of the central compartment

に静脈内に投与した。対側肢静脈より経時的に採血を行なった。各々の検討は1か月以上の期間をおき、cross over にて行なった。

濃度測定：被験検体は血清分離後、測定まで $-80^{\circ}\text{C}$ にて凍結保存した。血清濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする寒天平板拡散法 (Agar well 法) によった。培地は Bacto-Antibiotic Medium 5 (Difco) を用い、スタンダードはコンセーラ (白水) を用いて調製した。

薬動力学的解析：静脈内持続投与方法では、two compartment open model<sup>(1)</sup>を使用した (Fig. 1)。すなわち静脈内持続投与中の血中濃度は、

$$C_{(1nr)} = \frac{k_0(\alpha - k_{21})}{V_c(\alpha - \beta)\alpha}(1 - e^{-\alpha t}) + \frac{k_0(k_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)\beta}(1 - e^{-\beta t})$$

で表わされ、薬物投与終了後の血中濃度は

$$C_{(post)} = \frac{k_0(\alpha - k_{21})(1 - e^{-\alpha T})}{V_c(\alpha - \beta)\alpha} e^{-\alpha(t-T)} + \frac{k_0(k_{21} - \beta)(1 - e^{-\beta T})}{V_c(\alpha - \beta)\beta} e^{-\beta(t-T)}$$

で表わされる。なお  $\alpha, \beta$  は hybrid 型パラメーターであり以下の関係にある。

$$\alpha + \beta = k_{12} + k_{21} + k_e$$

$$\alpha \cdot \beta = k_{21} \cdot k_e$$

$t$  は投与開始後の時間、 $T$  は薬剤投与時間、 $k_0$  は薬剤投与速度である。

血中濃度は薬剤投与終了時にピーク値となるが、投与量  $D_0$  を  $T$  時間かけて静脈内に投与した時、つまり  $k_0 = (D_0/T)$  の時のピーク値  $C_T$  は上式より

$$C_T = \frac{D_0}{V_c(\alpha - \beta)T} \left\{ \frac{\alpha - k_{21}}{\alpha}(1 - e^{-\alpha T}) + \frac{k_{21} - \beta}{\beta}(1 - e^{-\beta T}) \right\}$$

で表わされる。ここで  $\alpha, \beta, k_{21}, V_c$  は薬物の種類および、被験者の薬物分布、排泄に関する特性により決定される値である。したがって、同一薬剤を同一被験者に投与するとき、投与量  $D_0$  が一定であればピーク値  $C_T$  は、薬物投与時間  $T$  のみの関数となる。この式は点滴時間  $T$

Table 1 Serum concentrations of TOB during and after continuous iv infusion of 1 mg/kg over 60-minutes

Case	Age	Weight (kg)	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )								
			1/3	2/3	1	1 <sup>1</sup> / <sub>3</sub>	1 <sup>2</sup> / <sub>3</sub>	2	3	5	8(hr.)
K. K.	21	70	3.3	5.5	5.6	4.4	4.1	3.5	2.3	1.2	0.3
H. K.	20	62	3.3	4.5	5.0	3.9	3.2	2.7	1.7	0.9	0.2
T. K.	19	54	2.3	3.5	5.3	3.5	3.1	2.9	1.6	0.7	0.3
T. I.	30	67	2.9	4.5	4.7	4.3	3.1	2.3	2.0	0.8	0.3
Mean $\pm$ SD	23	63	3.0	4.5	5.2	4.0	3.4	2.9	1.9	0.9	0.3
	5	7	0.5	0.8	0.4	0.4	0.5	0.5	0.3	0.2	0.1

Table 2 Serum concentrations of TOB during and after continuous iv infusion of 1 mg/kg over 30-minutes

Case	Age	Weight (kg)	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )							
			1/4	1/2	1	1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	4	6	8(hr.)
K. K.	21	70	3.2	4.9	3.5	2.7	1.7	0.9	0.4	0.2
H. K.	20	62	3.3	5.9	3.5	2.2	1.6	0.8	0.3	0.1
T. K.	19	54	3.1	5.9	3.7	2.4	1.5	0.9	0.5	0.1
T. I.	30	67	2.9	4.5	3.1	2.2	1.1	0.7	0.2	0.1
Mean $\pm$ SD	23	63	3.1	5.3	3.2	2.4	1.5	0.8	0.4	0.1
	5	7	0.2	0.7	0.5	0.2	0.3	0.1	0.1	0.1

**Table 3** Pharmacokinetic parameters after administration of tobramycin to 4 healthy volunteers by continuous iv infusion of 1 mg/kg over 60-minutes and 30-minutes

Infusion time (min)	$k_{12}$ (hr <sup>-1</sup> )	$k_{21}$ (hr <sup>-1</sup> )	$k_e$ (hr <sup>-1</sup> )	$V_c$ (l)	$\alpha$ (hr <sup>-1</sup> )	$\beta$ (hr <sup>-1</sup> )
60	0.48	0.63	0.84	8.6	1.6	0.33
30	1.09	1.94	0.73	8.4	3.3	0.42
Mean	0.79	1.29	0.77	8.5	2.45	0.375

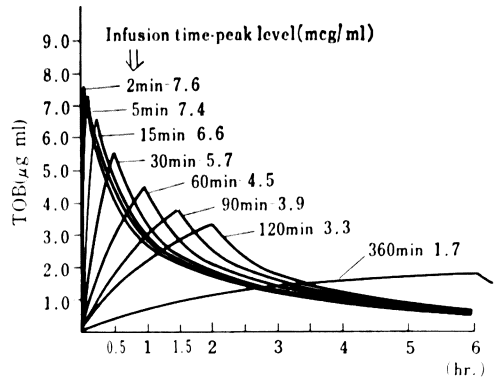
を短くしていくときピーク値  $C_T$  が  $D_0/V_c$  に近づくことを示すものである。なお薬動学的パラメーターは、電算機 (FACOM M-140) を使用し NONLIN プログラムを用い、点滴中は  $C_{(inf)}$  の式をまた点滴終了後は  $C_{(post)}$  の式をそれぞれ実測値にあてはめて算出した。

II. 成績

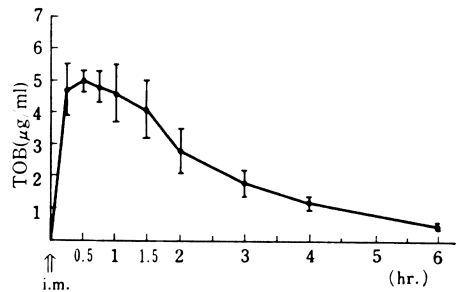
TOB 1 mg/kg を 60 分、および 30 分かけて静脈内に投与した時の血中濃度の推移は Table 1, Table 2 のとおりであった。この値を two compartment open model にあてはめて得られた薬動学的パラメーターは Table 3 のとおりであった。このパラメーターを上式にあてはめ、静脈内持続投与時間を 2, 5, 15, 30, 60, 120, 360 分間とした時の血中濃度の予測値は Fig. 2 のとおりであった。投与終了時にピーク値となるが、その値はそれぞれ 7.6, 7.4, 6.6, 5.7, 4.5, 3.9, 3.3, 1.7  $\mu\text{g/ml}$  であった。

同じ対象に TOB 1 mg/kg を 15 分間かけて静脈内に投与した時の血中濃度の実測値は Table 4 に示すようであり、実測値と予測値を同一グラフ上に示すと Fig. 3 のように、極めてよく一致した。このことは、本剤の点滴静注の際の血中濃度に関して上記の解析法が妥当性を有することを示している。この解析法にもとづく simulation の結果は、Fig. 2 に見られるように、15~120 分かけて静脈内投与した場合、約 100 分 (95~113 分) 間 2

**Fig. 2** Simulated serum concentrations of TOB during and after continuous iv infusion of 1 mg/kg over various periods



**Fig. 3** Simulated and observed serum concentration of TOB during and after continuous iv infusion of 1 mg/kg over 15 minutes (healthy volunteers n=4)



$\mu\text{g/ml}$  以上の血中濃度が維持され、6 時間後には 0.4~0.5  $\mu\text{g/ml}$  の濃度まで低下することを示した。

TOB 1 mg/kg を同じ対象に筋注投与した時の血中濃

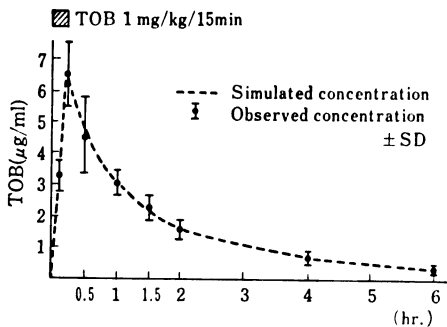
**Table 4** Serum concentrations of TOB during and after continuous iv infusion of 1 mg/kg over 15-minutes

Case	Age	Weight (kg)	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )								
			1/8	1/4	1/2	1	1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	2	4	6	8(hr.)
K. K.	21	70	3.8	7.9	6.1	3.6	2.7	2.0	0.8	0.3	0.1
H. K.	20	62	3.0	6.1	4.6	3.3	2.3	1.6	0.7	0.5	0.2
T. K.	19	54	3.7	6.1	4.5	3.0	2.3	1.4	0.9	0.3	0.1
T. I.	30	67	2.8	5.7	3.2	2.6	1.8	1.2	0.4	0.3	0.1
Mean $\pm$ SD	23	63	3.3	6.5	4.6	3.1	2.3	1.6	0.7	0.4	0.1
	5	7	0.5	1.0	1.2	0.4	0.4	0.3	0.2	0.1	0.1

Table 5 Serum concentrations of TOB after im injection of 1mg/kg

Case	Age	Weight (kg)	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )								
			1/4	1/2	3/4	1	1 $\frac{1}{2}$	2	3	4	8(hr.)
K. K.	21	70	4.9	5.1	5.5	4.0	5.3	3.9	2.4	1.5	0.4
H. K.	20	62	5.5	4.7	4.6	5.9	3.3	2.2	1.5	1.1	0.4
T. K.	19	54	3.6	4.8	4.5	4.1	3.9	2.6	1.7	1.1	0.6
T. I.	30	67	4.7	5.3	4.6	4.4	3.8	2.6	1.6	1.2	0.1
Mean $\pm$ SD	23	63	4.7	5.0	4.8	4.6	4.1	2.8	1.8	1.2	0.5
	5	7	0.8	0.3	0.5	0.9	0.9	0.7	0.4	0.2	0.1

Fig. 4 Serum concentrations of TOB after im injection of 1mg/kg (healthy volunteers n=4)



度の実測値は Table 5, Fig. 4 のとおりであった。ピーク値は筋注投与後 30~60 分の間にあり、4.6~5.9  $\mu\text{g/ml}$  であった。この筋注投与時のピーク値は、30~60 分間かけて静脈内に投与した場合のピーク値にほぼ一致した。

### III. 考 察

TOB を含めてアミノ配糖体系抗生剤は有効量と中毒量の差の小さい薬物であり、投与方法の設定には慎重な配慮が望まれる。アミノ配糖体系薬剤はこれまで主として筋肉内注射法により標準投与量が設定され、その有効性と安全性が確認されてきている。このような薬剤を静脈内に投与する場合、どれくらいの時間をかけて投与すれば血中濃度が中毒閾を超えずに有効閾に達することができるかの検討が必要となる。

今回の検討成績からは、TOB を 30~60 分かけて静脈内に投与すれば、筋注投与時と同様の最高血中濃度が得られるという結果であり、REGAMEY<sup>12)</sup>、斉藤<sup>13)</sup>、山作<sup>14)</sup>らの成績と同様であった。また Gentamicin<sup>12,15)</sup>、Deoxykanamycin B<sup>16)</sup>、Amikacin<sup>17)</sup> などにおいても 30~60 分かけて静脈内に投与した場合の血中濃度推移が筋注投与時に匹敵するといわれている。

TOB 1mg/kg を 30 分間、および 60 分間かけて静脈内に投与した際の血中濃度の解析から得られた薬動力学

的パラメーターを用いて、投与時間を 15 分間とした場合の血中濃度の予測値を求め、実際に投与した場合の実測値と比較すると極めてよく一致しており、このような血中濃度予測方法の妥当性が裏付けられた。この予測方法に従えば、2 分間かけて TOB 1mg/kg を静脈内に投与した場合の血中濃度ピーク値の予測値は 7.6  $\mu\text{g/ml}$  であり、安全閾におさまる濃度であった。したがって静脈内持続投与という複雑な投与方法をとらなくても 2~3 分かけて one shot 静注してもよいのではないかという論も成り立つ。実際に STRATFORD<sup>18)</sup>、MENDELSON<sup>19)</sup>らは TOB, Gentamicin を PETER<sup>20)</sup>らは Netilmicin を one shot 静注した場合の血中濃度の成績を報告し、その安全性を主張している。しかし J. MICHEL<sup>21)</sup>は Gentamicin 1.5 mg/kg を one shot 静注後、1 分間ごとに血中濃度を測定し、4 例中 3 例で、投与後 1~3 分の間に 18~25  $\mu\text{g/ml}$  と高い血中濃度を示したことを報告し、one shot 静注法の安全性に対し異論をはさんでいる。compartment model の理論では、静脈内に投与された薬物は瞬間的に central compartment 内に均一に分布し、ついでこれが peripheral compartment に分布すると仮定しているが、実際には投与された薬物が全身の血漿中に均等に分布するためにも若干の時間が必要であり、one shot 静注投与方法では、ごく短時間ではあるが特定の組織において、予測を超えた高濃度の薬物にさらされる危険性がある。このようなごく短時間の高血中濃度が、アミノ配糖体の毒性発現に関与し得るかどうかは不明であるが、避けた方が無難であろう。少なくともわれわれの成績では 15 分間かけて静脈内に投与した場合は、血中濃度が異常高値となる危険性はほとんど無いといえる。

以上述べてきた毒性に対する配慮と同時に、長時間かけて静脈内に投与した場合、起炎菌の MIC 値を超える血中濃度が得られるかどうかの検討も必要である。TOB 1mg/kg を 6 時間かけて静脈内に投与した場合の血中濃度ピークの予測値は 1.7  $\mu\text{g/ml}$  であり、原因菌によつ

ては必要な有効血中濃度が得られない場合も生じる。血中濃度を上げるためには1日総投与量を増せば良いが、その場合は毒性発現の危惧が生ずる。BODEY<sup>22)</sup>らは、GM, TOBの血中濃度を2.5~5 µg/mlに長時間維持するための投与方法と治療成績を報告している。体表面積1m<sup>2</sup>当り60mgのGMまたはTOBを、まず30分間かけて静脈内に投与し、以後持続点滴により6時間につき75mg/m<sup>2</sup>の投与を行なっている。この場合1日総投与量は体表面積1m<sup>2</sup>当り300mgにもなり、22症例中3例に腎障害の出現をみている。β-lactam系抗生剤の血中濃度と有効性に関してはEAGLE<sup>23)</sup>ら、島田<sup>24)</sup>らの報告のように、必ずしも有効血中濃度閾を保ち続ける必要は無く、血中濃度がMIC値を超える時間が1.5時間以上あれば、間歇的に約6時間、血中濃度がMIC値を下まわっても治療効果は得られると考えられている。この考えに従えば、24時間点滴投与により有効血中濃度閾を保ち続けることは必ずしも必要ではなく、殊にアミノ配糖体のように毒性の強い薬剤において24時間、有効血中濃度閾を保つためには、1日総投与量をかなり増す必要があり、毒性の面から考えると、アミノ配糖体の投与方法としては好ましくない。

以上の検討から、いわゆる中毒閾に達することなく有効血中濃度を得るためには1mg/kgを15~120分かけて持続的に静脈内に投与すればよいといえる。また筋注投与時に準じた最高血中濃度を静脈内投与により得るためには、30~60分間かけて投与すればよいといえる。

#### 文 献

- 1) BROGDEN, R. N.; R. M. PINDER, P. R. SAWYER, T. M. SPEIGHT & G. S. AVERY: Tobramycin A review of its antibacterial and pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 12: 116~200, 1976
- 2) MARTEN, A.: Side effects of drugs Annual 4, 192~200, 1980
- 3) NEU, H. C. & C. L. BENDUSH: Ototoxicity of tobramycin: A clinical overview. *J. Infect. Dis.* 134: S206~218, 1976
- 4) SMITH, A.: Monitoring aminoglycosides in serum. *Acontinuing Medical Education Series* 1: 2~12
- 5) LANE, A. Z.; G. E. WRIGHT & D. C. BLAIR: Ototoxicity and nephrotoxicity of amikacin. *Am. J. Med.* 62: 911~918, 1977
- 6) NOONE, P.; T. M. C. PARSONS, J. R. PATTISON, R. C. B. SLACK, D. GRAFIELD & K. HUGHES: Experience in monitoring gentamicin therapy during treatment serious gram-negative sepsis. *Brit. Med. J.* 16: 477~481, 1974
- 7) 大谷 敏, 大槻好正, 相川 通, 竹内正元, 尾股丈夫, 大内 仁, 斎藤武郎, 仲田武実, 鬼海庄一

郎, 安部政弘: アミノ配糖体薬剤の点滴静注による聴器, 腎毒性に関する実験的研究. *Chemotherapy* 28: 129~137, 1980

- 8) DAHLGREN, J. G.; E. T. ANDERSON & W. L. HEWITT: Gentamicin blood levels: A guide to nephrotoxicity. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 8: 58~62, 1975
- 9) APPEL, G. B. & H. C. NEU: Gentamicin in 1978. *Ann. Int. Med.* 89: 528~538, 1978
- 10) 斎藤 玲: Aminoglycoside系抗生剤の使用法—成人. *臨床と細菌* 6: 342~345, 1979
- 11) GIBALDI, M. & D. PERRIER: Pharmacokinetics. pp. 48~89, Marcel Dekker, 1975
- 12) REGAMEY, C.; R. C. GORDEN & W. N. N. KIRBY: Comparative pharmacokinetics of tobramycin. *Clin. Pharmacol. & Ther.* 15: 396, 1973
- 13) 斎藤 玲: Tobramycinの点滴静注時における体内動態. *Chemotherapy* 27: 185, 1975
- 14) 山作房之輔, 鈴木康稔, 井上俊昭, 後藤昌司: アミノ配糖体抗生剤の薬動学的研究(3). *Chemotherapy* 27: 184, 1979
- 15) SIBER, G. R.; P. ECHEVERRIA, A. L. SMITH, J. W. PAISLEY & D. H. SMITH: Pharmacokinetics of gentamicin in children and adult. *J. Infect. Dis.* 132: 637~651, 1975
- 16) RIMOLDI R. et al.: Pharmacokinetic study of dibekacin, in Human's current chemotherapy. (p.98 Siegenthaler W & Luthy R. ed.) *Amer. Soc. Microbiol.*, Washington, D. C. 1978
- 17) 沢江義郎, 八田喜弘: Amikacin 点滴静注による血中濃度. *Chemotherapy* 27: 183, 1979
- 18) STATFORD, B. C.; S. DIXSON & A. J. COBROFT: Serum levels of gentamicin and tobramycin after slow intravenous bolus injection. *Lancet* 1: 378~379, 1974
- 19) MENDELSON, J.; J. PORTNAY, V. DICK & M. BLACK: Safety of the bolus administration of gentamicin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 9: 633~638, 1976
- 20) WELLINGS, P. G.; A. BAUMUELLER, C. C. LAU & P. O. MADSEN: Netilmicin pharmacokinetics after single intravenous doses to elderly male patients. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 12: 328~334, 1977
- 21) MICHEL, J.; T. SACKS, J. STESSMAN & A. LIGHT: Serum gentamicin levels after intravenous bolus injection. *Lancet* 1: 525~526, 1974
- 22) BODEY, G. P.; H. Y. CHANG, V. RODRIGUEZ & D. STEWART: Feasibility of administering aminoglycoside antibiotics by continuous intravenous infusion. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 8: 328~333, 1975
- 23) EAGLE, H.; R. FLEISCHMAN & A. D. MUSSELMAN: Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of penicillin. *Am. J. Med.* 9: 280~299, 1950

24) 島田 馨, 稲松孝思: 敗血症における抗生物質の投与理論とその臨床的検討—とくに Cephalosporin

系抗生物質について。最新医学 32: 1497~1504, 1977

## PHARMACOKINETIC ANALYSIS OF CONTINUOUS INTRAVENOUS INFUSION OF TOBRAMYCIN

TAKASHI INAMATSU, KAORU SHIMADA and KYOKO URAYAMA  
Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

HIDEO YAMADA and KENJI SHIMAMURA  
Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.

To assess the appropriate intravenous infusion rate of tobramycin (TOB), four methods of administering 1 mg/kg of TOB (im injection and continuous iv infusion over 60, 30 and 15 min) were compared in 4 healthy male adults volunteers by crossover design.

Serum concentrations of TOB after iv infusion over 30 and 60 min were analyzed with a two-compartment model and pharmacokinetic parameters were calculated. Using these parameters, serum concentrations after iv infusion over various periods were simulated, and the calculated peak levels after iv infusion over 2, 5, 15, 30, 60, 120 and 360 min were 7.6, 7.4, 6.6, 5.7, 4.6, 3.3 and 1.7  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , respectively. Observed serum concentrations of TOB after iv infusion over a 15-min period agreed well with the corresponding simulation curve, thus confirming the validity of this pharmacokinetic model.

After iv infusion of 1 mg/kg TOB over 15~120 min, peak concentrations were 6.6~3.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , and concentrations above 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  were persisted for above 100 min. Serum levels 6 hr after the start of infusion were about 0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Peak serum concentrations after im injection were similar to those after iv infusion over 30~60 min.