

## Sisomicin 静脈内投与の薬動学的検討

三 木 文 雄

多根病院内科

(昭和 59 年 7 月 28 日受付)

Sisomicin(SISO) 1 mg/kg を 120 分, 60 分および 30 分で点滴静注し, その血清中濃度推移および尿中排泄を筋注時の成績と比較し, 以下の成績を得た。

1) 筋注時の最高血清中濃度は 3.678  $\mu\text{g/ml}$  を示し, 2 時間かけて点滴静注した場合に, 筋注時とほぼ等しい最高血清中濃度 (3.597  $\mu\text{g/ml}$ ) が認められた。

2) 60 分で点滴静注した場合の最高血清中濃度は 4.481  $\mu\text{g/ml}$ , 30 分で点滴静注した場合は 5.872  $\mu\text{g/ml}$  といずれも筋注時より高い値を示したが, GM において毒性域とされている 10~12  $\mu\text{g/ml}$  より低く, これらの投与方法も有効かつ安全と推定されたが, 点滴時間を短くした場合, 個体間のばらつきが大きくなることに留意する必要性が認められた。

3) 静脈内投与においても SISO の 8 時間までの尿中排泄は 70% 以上と良好であり, 筋注時と有意差は認められなかった。

アミノ糖系抗生剤は, 本邦においては, 筋注が一般的投与方法とされてきた。しかしながら, アミノ糖系抗生剤の投与が必要であるにも拘らず, 出血傾向などの条件により筋注が困難で, 静脈内投与を余儀なくされる場合が存在することも否めない事実である。かかる場合, 安全域の比較的狭いアミノ糖系抗生剤においては, 静脈内投与時の体内動態を十分に検討することが不可欠<sup>1)</sup>であり, Dibekacin (DKB)<sup>2)</sup>, Tobramycin (TOB)<sup>3)</sup>, Gentamicin(GM)<sup>4)</sup> および Amikacin(AMK)<sup>5)</sup> については既に多くの報告がある。

今回, SISO について, 点滴静注時の血清中濃度, 尿中排泄量を筋注の場合と比較検討したので, 報告する。

## I. 対象ならびに方法

被験者はバイエル薬品株式会社, エッセクス日本株式会社の男子社員より志願者を募り, まず本試験の内容を知らせた上で 8 名について健康診断を行ない, 一般臨床検査, 聴力検査, 理学所見上の異常がなく, 問診によって健常と判断された 6 名を対象とした。

被験者 6 名は Table 1 に示すように年齢 25~31 歳 (平均 27.5 歳), 体重 55~63 kg (平均 59.3 kg), 身長 163~172 cm (平均 169.2 cm) の男子である。

被験者は試験の前日より試験翌日まで入院させた上, Table 2 に示したスケジュールに従って試験を実施した。すなわち SISO 投与量は 1 mg/kg とし, 筋注 (I. M.), 2 時間点滴静注 (120 min. D.I.), 60 分点滴静注 (60 min. D.I.), 30 分点滴静注 (30 min. D.I.) の順に行ない, 筋注は 50 mg/ml の濃度の溶液を三角筋肉に

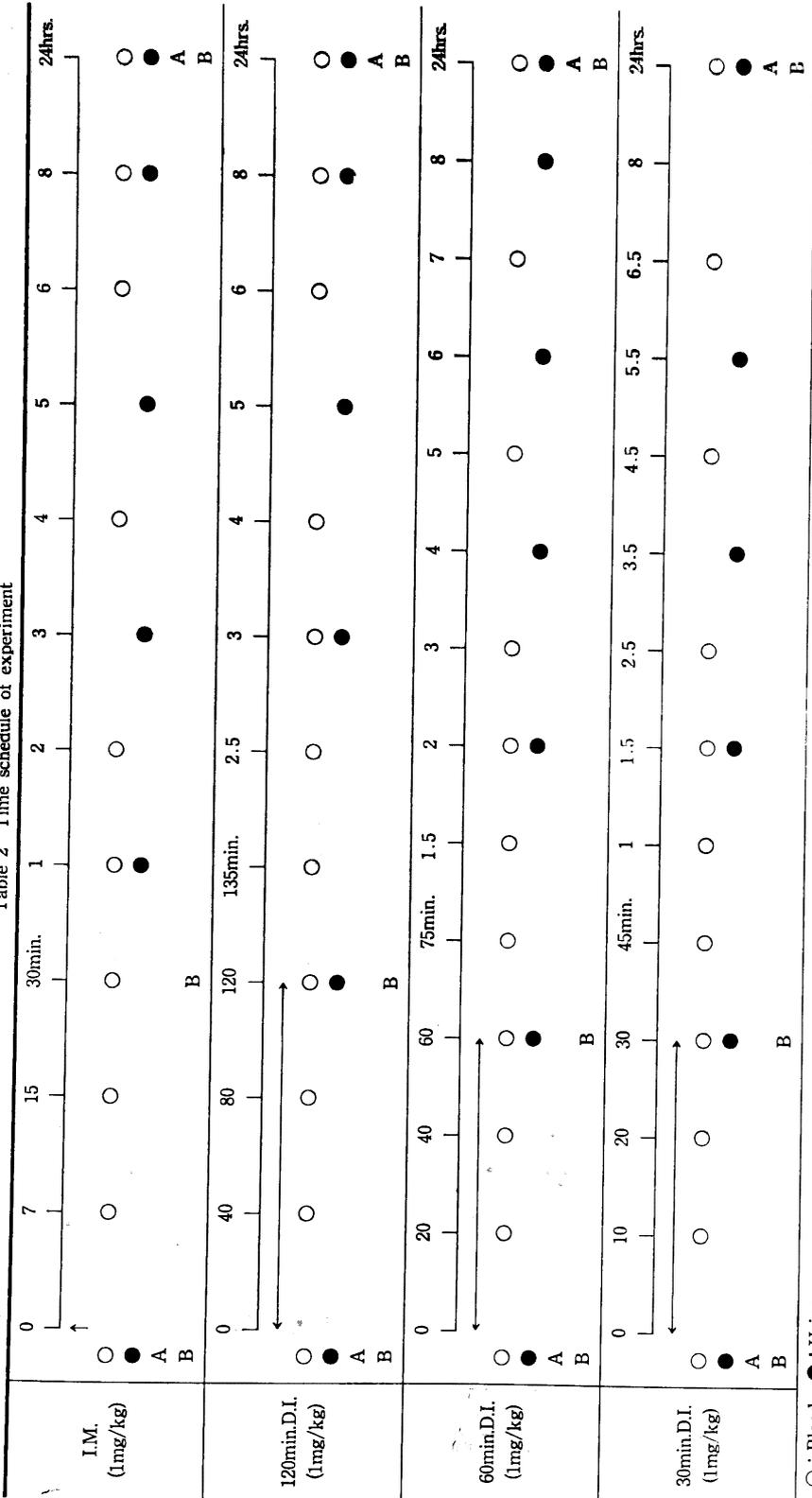
注射し, 点滴静注はいずれの場合も生理食塩液 200 ml に SISO 1 mg/kg を溶解し, 規定の時間に注入が終るよう定速で点滴注入した。なお, 各々の試験の間隔は 2~3 週間とした。また, 採血, 採尿とともに, 投与前, 血清中濃度がピークに達すると予想される時点および投与約 24 時間後に血圧, 体温を測定し, 円型質問表を使用して, 自覚症状のチェックを行なった。また, 投与前後に末梢血液像 (赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット値, 白血球数, 白血球分類), 肝・腎機能 (GOT, GPT, ALP, LDH, BUN, 血清クレアチニン), 血清電解質 (Na, K, Cl) および尿 (pH, 蛋白, 糖, N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase) について検査を実施するとともに Audiometer による聴力測定を行なった。

血清中濃度の測定は Bioassay 法, Enzyme immunoassay (EIA) 法 (Ames TDA Gentamicin kit: マイルス三共) および Radio immunoassay (RIA) 法 (<sup>125</sup>I Sisomicin RIA kit: Diagnostic Products Co.) により実施した。尿中濃度は Bioassay 法により測定した。

Table 1 Background of volunteers

No.	Sex	Age (years)	Body weight (kg)	Height (cm)
1	Male	27	58	168
2	Male	25	55	163
3	Male	30	59	171
4	Male	27	62	172
5	Male	25	59	171
6	Male	31	63	170

Table 2 Time schedule of experiment



O : Blood, ● : Urine.

A : Audiometry and Clin. Lab. Test.

B : Blood Pressure and Body Temperature.

Table 3 Reproducibility of sisomicin in the EIA and the RIA

$\bar{x}$	A(2 $\mu$ g/ml)		B(8 $\mu$ g/ml)	
	EIA	RIA	EIA	RIA
	2.03	2.53	7.99	9.39
S.D.	0.263	0.279	0.348	0.335
C.V.	13.0	11.0	4.4	3.6

Per test serum n=10.  
C.V.: Coefficient of variation.

Bioassay 法は、検定菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を用いる重層法によった。なお、測定用培地は、Heart Infusion Agar (寒天濃度 0.7%) を用い、血清はそのまま、尿は pH7.0 磷酸緩衝液にて 20 倍および 40 倍に希釈して重層し、血清中濃度の測定にはヒト血清希釈 SISO による標準曲線を、尿中濃度の測定には pH7.0 磷酸緩衝液希釈 SISO による標準曲線を用いて濃度を算出した。

EIA 法および RIA 法による血清中濃度の測定は、それぞれスペシャルレファレンスラボラトリーおよび帝人バイオサイエンス社に依頼した。なお、測定法に関する予備試験として、新鮮ヒト血清に 2  $\mu$ g/ml および 8  $\mu$ g/ml の濃度に SISO を添加したサンプルを randomize し、濃度を blind にした上で EIA 法および RIA 法で測定し、測定の鋭敏性と信頼性の検討を実施した。

また、血清中濃度の薬動学的解析にあたっては、I. M. は one compartment model, D.I. は two compartment model<sup>6)</sup> を用いた computer 解析 (IBM 3081, IBM プログラムプロダクト SL-MATH のパッケージ非線型最小二乗近似法) を行なった。

II. 成 績

A. 血清中濃度

予備試験として検討した SISO を添加したサンプルについての EIA 法と RIA 法による測定値を比較した成績を Table 3 に示した。EIA 法においては個々の検体についての測定値のばらつきが RIA 法に比べ小さかったため、以下、血清中濃度の解析は EIA 法による測定値に基づいて行なうこととした。なお、EIA, RIA および Bioassay による血清中濃度測定結果の相関性は Fig. 1 に示したとおり、EIA と RIA との相関は良好であったが、EIA と Bioassay 間では相関がやや低いことが認められた。

EIA 法による I. M., 120 min. D.I., 60 min. D.I, 30 min. D.I. の SISO 血清中濃度は Table 4 に示したとおりである。また、この実測値を基として、各投与方法での血清中濃度の平均値から算出した主な Pharmacokinetic parameter を Table 5 に示した。120 min. D. I., 60 min. D.I., 30 min. D.I. それぞれについて、投与後各時間における 6 名の被験者についての血清中濃度のばらつきとその平均値を基にして求めた Simulation curve を筋注時における血清中濃度のばらつきおよび Simulation curve と対比した成績は Fig. 2~4 に示したとおりである。

SISO 投与後の最高血清中濃度 ( $C_{max}$ ) は I.M. と 120 min D.I. がほぼ等しく、60 min. D.I. は I.M. に比べ約 1.2 倍の高値を示し、30 min. D.I. では点滴終了時 I.M. の約 1.6 倍の  $C_{max}$  を示し、かつ 120 min. D.I., 60 min. D.I. に比べて血清中濃度の個体間のばらつきが大きくなることが認められた。その他の Parameter は、3 投与方法ともほぼ等しい値が得られた

Fig.1 Comparison of the EIA with the RIA or bioassay of sisomicin

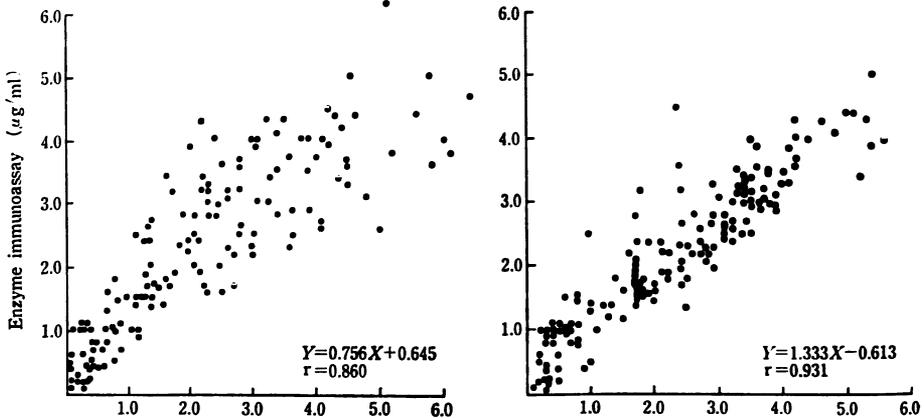


Table 4 Blood levels of sisomicin

		0	7'	15'	30'	60'	120'	240'	300'	480'	24*	
I.M.	1	(0.0)	2.5	4.0	4.3	4.0	2.0	1.4	1.1	(0.2)	(0.0)	
	2	(0.0)	2.0	3.4	4.0	3.3	2.0	1.2	(0.6)	(0.1)	(0.0)	
	3	(0.0)	2.5	3.2	3.2	3.5	2.4	1.5	1.0	(0.6)	(0.0)	
	4	(0.0)	1.8	2.7	3.4	3.6	2.8	1.1	(0.2)	0.4	(0.0)	
	5	(0.0)	1.3	2.4	3.2	3.2	2.5	1.5	1.0	(0.5)	(0.0)	
	6	(0.0)	1.6	3.0	3.2	3.6	2.4	1.5	1.0	1.0	(0.0)	
	$\bar{x}$		1.95	3.12	3.55	3.53	2.35	1.37	0.82	0.47	0.0	
S.D.		0.485	0.56	0.481	0.280	0.308	0.175	0.349	0.320			
		0	40'	80'	120'	135'	150'	180'	240'	360'	480'	24*
120min. D.I.	1	(0.0)	2.0	3.2	4.0	3.1	2.7	2.2	1.4	1.0	(0.4)	(0.0)
	2	(0.0)	1.9	2.9	3.0	2.6	2.3	1.9	1.2	1.1	(0.9)	(0.0)
	3	(0.0)	1.9	3.3	3.4	3.1	2.4	2.2	1.6	1.1	1.0	(0.0)
	4	(0.0)	1.6	3.0	3.0	2.5	2.1	1.8	1.4	1.0	(0.8)	(0.0)
	5	(0.0)	1.5	2.7	3.3	2.8	2.2	1.8	1.6	1.0	(0.8)	(0.0)
	6	(0.0)	1.7	2.7	3.2	2.6	2.4	1.8	1.4	(0.9)	(0.6)	(0.0)
	$\bar{x}$		1.77	2.97	3.32	2.78	2.35	1.95	1.43	1.02	0.75	0.0
S.D.		0.197	0.250	0.371	0.264	0.207	0.197	0.150	0.075	0.217		
		0	20'	40'	60'	75'	90'	120'	180'	360'	420'	24*
60min. D.I.	1	(0.0)	2.6	4.3	5.0	3.7	3.3	2.3	1.6	(0.8)	(0.2)	(0.0)
	2	(0.0)	2.3	3.9	4.1	3.5	2.5	2.2	1.5	(0.8)	(0.2)	(0.0)
	3	(0.0)	1.5	2.8	4.4	3.9	3.0	2.6	1.7	1.0	(0.4)	(0.0)
	4	(0.0)	1.7	2.8	4.3	3.5	2.5	2.3	1.7	(0.8)	(0.4)	(0.0)
	5	(0.0)	1.7	3.1	3.9	3.5	3.0	2.2	1.6	(0.4)	(0.1)	(0.0)
	6	(0.0)	1.9	3.2	4.4	3.6	2.9	2.2	1.8	(0.5)	(0.2)	(0.0)
	$\bar{x}$		1.95	3.35	4.35	3.62	2.87	2.3	1.65	0.72	0.25	0.0
S.D.		0.418	0.616	0.373	0.160	0.314	0.155	0.105	0.222	0.122		
		0	10'	20'	30'	45'	60'	90'	150'	270'	390'	24*
30min. D.I.	1	(0.0)	3.7	5.8	6.2	4.2	3.7	2.5	1.4	(0.7)	(0.2)	(0.0)
	2	(0.0)	2.4	4.0	4.7	4.0	3.4	2.3	1.5	(0.7)	(0.2)	(0.0)
	3	(0.0)	1.7	3.2	5.0	4.4	3.8	2.7	1.9	1.0	(0.5)	(0.0)
	4	(0.0)	1.5	3.0	4.8	4.5	3.5	2.8	1.6	(0.7)	(0.4)	(0.0)
	5	(0.0)	1.7	3.7	5.0	4.0	3.1	2.6	1.6	(0.9)	(0.4)	(0.0)
	6	(0.0)	2.8	4.0	6.6	4.4	3.6	2.6	1.7	1.0	(0.4)	(0.0)
	$\bar{x}$		2.3	3.95	5.38	4.25	3.52	2.58	1.62	0.83	0.35	0.0
S.D.		0.846	0.995	0.806	0.217	0.248	0.172	0.172	0.151	0.122		

( ) : <1.0 $\mu$ g/ml

Table 5 Pharmacokinetic parameters of sisomicin

Administration method	$K_{el}$ of $\beta$ (hr <sup>-1</sup> )	$T_{1/2}$ or $T_{1/2}(\beta)$ (hr)	$V_d$ or $V_{d\beta}$ (l/kg)	$C_{max}$ ( $\mu$ g/ml)	AUC ( $\mu$ g/ml·hr)
I.M.	0.325	2.132	0.222	3.678	13.610
120min.D.I.	0.326	2.124	0.211	3.597	12.453
60min.D.I.	0.377	1.836	0.200	4.481	11.542
30min.D.I.	0.388	1.787	0.185	5.872	11.487

One compartment model for I.M.

Two compartment model for D.I.

が、半減期については点滴時間が長い程やや延長する傾向が認められた。

次に、60 min. D.I. の実測値から算出した Parameter に基づき、点滴時間を 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180

Fig. 2 Serum concentrations of sisomicin after I. M. injection and I. V. drip infusion over 30 min.

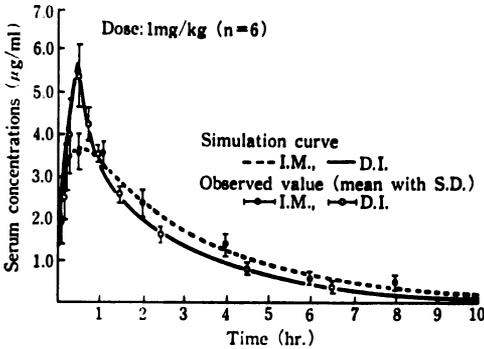


Fig. 3 Serum concentrations of sisomicin after I. M. injection and I. V. drip infusion over 60 min.

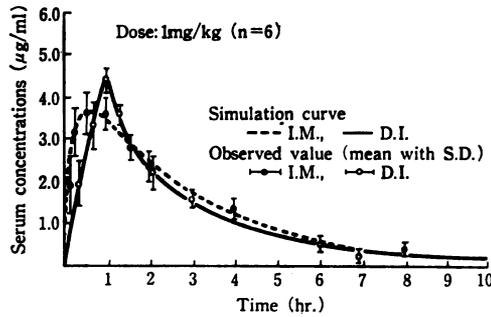
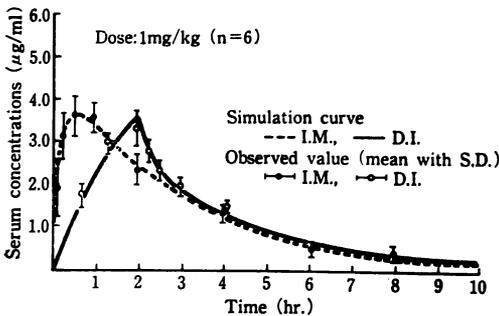


Fig. 4 Serum concentrations of sisomicin after I. M. injection and I. V. drip infusion over 120 min.



および 360 分とした時の血清中濃度の Simulation curve と  $C_{max}$  は Fig. 5 に示したとおりである。この Simulation curve の信頼性を検討する目的で、30 min.

Fig. 5 Simulation curves of serum sisomicin concentrations after I. V. drip infusion over various periods. (Based on the results of 60 min. I. V. drip infusion study)

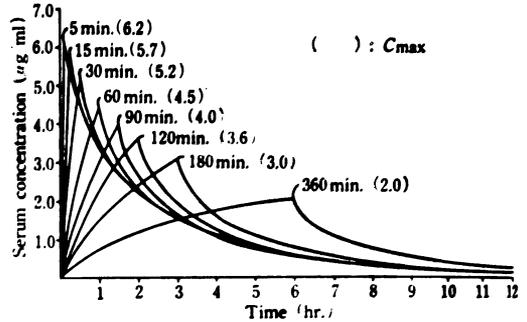


Fig. 6 Serum concentrations of sisomicin after I. V. drip infusion of 1 mg/kg over 30 min. (Based on the results of 60 min. I. V. drip infusion study)

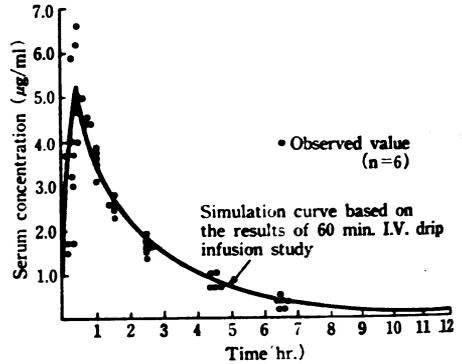


Fig. 7 Serum concentrations of sisomicin after I. V. drip infusion of 1 mg/kg over 120 min. (Based on the results of 60 min. I. V. drip infusion study)

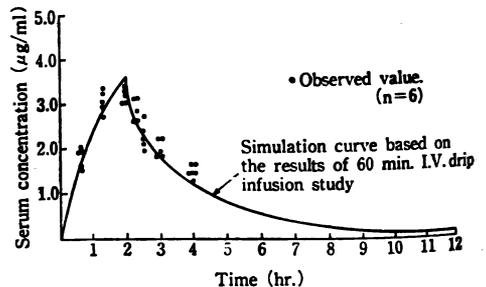


Fig.8 Urinary excretion of sisomicin

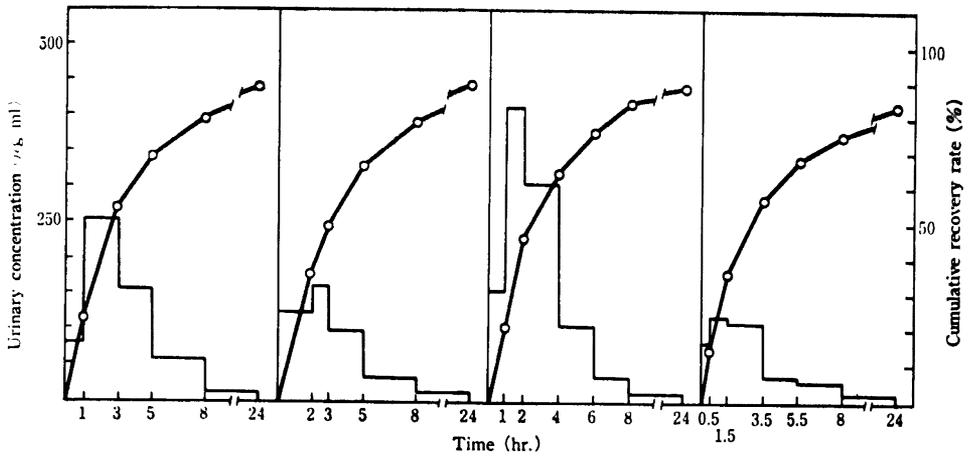
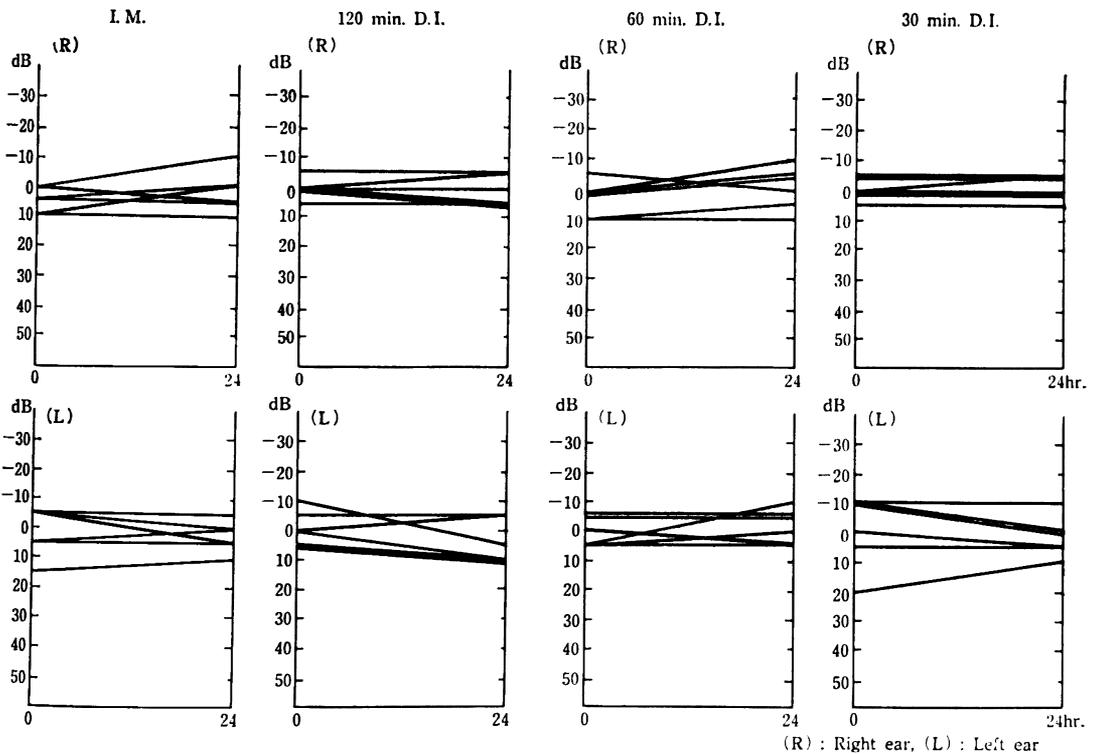


Fig.9 Changes on audiogram before and after administration of sisomicin. (Air conduction 8,000 Hz.)



D.I. および 120 min. D.I. の Simulation curve をそれぞれ 30 min. D.I., 120 min. D.I. 時の実測値と対比した成績は Fig. 6, 7 に示したとおりで, 30 min. D.I. のピークの実測値には 個体間のばらつきがみられたが, その他の測定点においては, 30 min. D.I. および 120 min. D.I. と実測値と Simulation curve がほぼ

一致していた。したがって上記の点滴時間を変更した場合の血清中濃度の予測方法が妥当であることが認められた。

なお, この 60 min. D.I. の実測値を基にして, 点滴時間を変更した場合の予測 Simulation curve においても筋注時の  $C_{max}$  (3.678  $\mu\text{g/ml}$ ) と最も近似する  $C_{max}$

Table 6-1 Urinary excretion of sisomicin

No.	0-1		1-3		3-5		5-8		8-24 hrs.	
	Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (%)	Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Rec. Cumm. (%)						
1	32	7.0	310	36.7 (43.7)	128	9.5 (53.2)	63	11.3 (64.5)	10	12.9 (77.4)
2	83	28.8	127	21.0 (49.9)	177	17.4 (67.3)	26	9.6 (76.9)	4.2	5.8 (82.7)
3	(56)	—	(98)	— (—)	(—)	— (—)	(35)	— (—)	(4.4)	— (—)
4	97	21.1	210	30.5 (51.6)	82	15.2 (66.8)	61	10.6 (77.4)	7.8	7.5 (84.9)
5	122	28.9	390	38.0 (66.9)	119	14.6 (81.5)	49.5	9.9 (91.4)	15	6.4 (97.8)
6	87	24.2	219	29.6 (53.8)	260	16.5 (70.3)	71	14.4 (84.7)	18.5	11.6 (96.3)
$\bar{x}$ (n=5)	84.2	22.0	251.2	31.2 (53.2)	153.2	14.6 (67.8)	54.1	11.2 (79.0)	11.1	8.8 (87.8)
No.	0-2		2-3		3-5		5-8		8-24 hrs.	
	Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (%)	Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Rec. Cumm. (%)						
1	129	39.5	187	14.5 (54.0)	156	19.5 (73.5)	44.5	13.4 (86.9)	15	9.6 (96.5)
2	250	39.0	134	10.2 (49.2)	79	10.1 (59.3)	28	6.0 (65.3)	6.3	11.4 (76.7)
3	143	27.3	202	12.9 (40.2)	84	17.4 (57.6)	22	12.4 (70.0)	11	14.7 (84.7)
4	85	36.0	122.5	15.8 (51.8)	92	19.7 (71.5)	29	9.4 (80.9)	11	9.8 (90.7)
5	74	33.2	187	19.0 (52.2)	57	18.1 (70.3)	33	12.3 (82.6)	3.8	5.3 (87.9)
6	80	35.2	143	15.3 (50.5)	108	18.0 (68.5)	60	18.6 (87.1)	5.2	10.5 (97.6)
$\bar{x}$ (n=6)	126.8	35.0	162.6	14.6 (49.6)	96.0	17.1 (66.7)	36.1	12.1 (78.8)	8.7	10.3 (89.1)

I. M.

120 min.  
D. I.

Table 6-2 Urinary excretion of sisomicin

No.	0 ~ 1		1 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		6 ~ 8		8 ~ 24 hrs.	
	Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (%)	Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Rec. Cumm. (%)	Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Rec. Cumm. (%)	Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Rec. Cumm. (%)	Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Rec. Cumm. (%)	Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Rec. Cumm. (%)
1	330	23.1	440	19.2 (42.3)	260	20.7 (63.0)	105	13.8 (76.8)	38	8.5 (85.3)	17	5.1 (90.4)
2	480	30.0	310	25.7 (55.7)	200	13.8 (69.5)	71	11.2 (80.7)	34	6.0 (86.7)	6.8	2.5 (89.2)
3	162.5	14.0	467.5	32.1 (46.1)	412	14.3 (60.4)	78	13.9 (74.3)	29.5	6.0 (80.3)	12	5.0 (85.3)
4	260	21.3	320	23.3 (44.6)	151	14.6 (59.2)	66	9.6 (68.8)	32.0	6.2 (75.0)	12	4.0 (79.0)
5	215	22.7	440	22.7 (45.4)	380	18.0 (63.4)	—*	0 (63.4)	82	14.9 (78.3)	14.5	9.9 (88.2)
6	187	17.8	425	17.9 (35.7)	300	22.1 (57.8)	154	14.2 (72.0)	51	10.1 (82.1)	12	5.0 (87.1)
$\bar{x}$ (n = 6)	272.4	21.5	400.4	23.5 (45.0)	283.8	17.3 (62.3)	79.0	10.5 (72.8)	44.4	8.6 (81.4)	12.4	5.3 (86.7)
No.	0 ~ 0.5		0.5 ~ 1.5		1.5 ~ 3.5		3.5 ~ 5.5		5.5 ~ 8		8 ~ 24 hrs.	
	Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (%)	Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Rec. Cumm. (%)	Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Rec. Cumm. (%)	Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Rec. Cumm. (%)	Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Rec. Cumm. (%)	Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Rec. Cumm. (%)
1	68	11.6	80.5	26.8 (38.4)	42	13.5 (51.9)	21.5	11.6 (63.5)	26	7.0 (70.5)	0.7	1.2 (71.7)
2	108	10.8	73.5	15.0 (25.8)	90	26.2 (52.0)	26.8	10.3 (62.3)	19	6.1 (68.4)	3.1	5.1 (73.5)
3	59.5	11.1	121	23.6 (34.7)	54.5	22.9 (57.6)	28	12.6 (70.2)	33	9.4 (79.6)	5.7	9.4 (89.0)
4	72	13.9	111	26.4 (40.3)	94	23.5 (63.8)	22	12.9 (76.7)	33	3.1 (79.8)	7.0	6.9 (86.7)
5	133	14.7	225	19.1 (33.8)	287	32.8 (66.6)	46	12.1 (78.7)	34	4.5 (83.2)	5.4	7.4 (90.6)
6	60.5	17.8	157	19.9 (37.7)	90	9.7 (47.4)	71.5	8.0 (55.4)	33	11.7 (67.1)	7.7	7.2 (74.3)
$\bar{x}$ (n = 6)	83.5	13.3	128.0	21.8 (35.1)	109.6	21.5 (56.6)	35.0	11.2 (67.8)	29.7	7.0 (74.8)	4.9	6.2 (81.0)

\* No urination



Table 7-2 Laboratory finding

	1		2		3		4		5		6		
	B*	A*	B*	A*	B*	A*	B*	A*	B*	A*	B*	A*	
60min. D. I.	RBC( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	470	486	428	464	495	525	477	495	455	474	457	470
	Hb(g/dl)	15.7	15.9	14.3	15.7	16.2	17.0	14.4	14.6	15.8	16.5	14.4	14.9
	WBC(/ $\text{mm}^3$ )	5,900	5,500	5,200	5,800	4,600	4,900	4,200	4,400	4,500	4,500	5,400	4,500
	BUN(mg/dl)	12	14	7	9	11	10	10	10	10	11	16	14
	Creatinine(mg/dl)	0.9	1.0	0.8	0.8	1.0	1.0	0.8	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
	GOT(I.U.)	19	21	18	18	15	19	15	15	15	17	16	15
	GPT(I.U.)	15	14	9	14	8	9	11	12	12	12	8	11
AI-P(K-A.U.)	4.0	4.0	4.8	5.4	3.9	4.9	3.3	3.2	4.4	4.4	4.9	4.1	4.2
Urinary protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
30min. D. I.	RBC( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	490	484	469	508	526	566	529	505	453	469	517	526
	Hb(g/dl)	14.7	14.8	14.1	16.0	16.3	16.3	15.1	15.1	15.1	15.7	15.2	15.3
	WBC(/ $\text{mm}^3$ )	5,100	4,600	4,300	6,200	4,700	4,500	4,400	4,900	4,600	4,500	6,100	5,800
	BUN(mg/dl)	9	12	6	8	11	11	11	11	11	9	14	15
	Creatinine(mg/dl)	1.0	0.9	0.9	0.9	1.1	1.0	1.0	1.0	0.9	1.0	1.0	0.9
	GOT(I.U.)	21	24	18	39	12	19	12	38	17	18	17	18
	GPT(I.U.)	13	13	10	29	10	15	15	25	8	13	15	8
AI-P(K-A.U.)	3.6	3.4	5.0	5.5	3.9	3.9	3.2	3.3	4.5	4.6	4.1	3.9	
Urinary protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

\* B : Before administration, A : 2hrs. after.

を示すのは 120 min. D.I. であった。なお点滴時間が 60 分から 180 分の間における  $C_{max}$  は同量筋注時と  $1 \mu\text{g/ml}$  以内の差であることを示し、点滴時間を 5 分間とした場合の  $C_{max}$  は  $6.2 \mu\text{g/ml}$  を示した。

#### B. 尿中排泄

Bioassay 法による各投与方法別尿中排泄の成績を、Table 6, Fig. 8 に示した。投与 8 時間までの尿中回収率の平均値は I. M. 79.0%, 120 min. D.I. 78.8%, 60 min. D.I. 81.4%, 30 min. D.I. 74.8% といずれの投与方法とも良好であり、I. M. と 120 min. D.I. との間、および I. M. と 60 min. D.I. の成績の間に有意差は認められず、I. M. と 30 min. D.I. の回収率の差に関しては有意水準 10% (両側) で有意の傾向が認められた。

#### C. SISO 投与に伴う異常反応

SISO 投与の前後に実施した臨床検査のうち主要なものを Table 7 に、聴力検査の結果を Fig. 9 に示したが、異常と思われる所見は、認められなかった。また、今回の試験を通じ副作用と思われる所見は全く認められなかった。

### III. 考 察

アミノ糖系抗生剤は、主として重症または難治感染症に対して使用される抗生物質の一つであるが、筋注時に局所の疼痛を訴えたり、出血傾向があるために静脈内投与が必要となる場合も存在する。

SISO は、アミノ糖系抗生剤の一つであり、現在本邦においては筋注投与方法により広く臨床に用いられているが、点滴静注時の Pharmacokinetics については、外国で検討されているのみである<sup>7-10)</sup>。今回、日本人における SISO 点滴静注時の Pharmacokinetics を明らかにする目的で、SISO の筋注時と点滴静注時における健康成人についての体内動態の比較検討を実施した。

血清中濃度の測定は EIA, RIA および Bioassay で行なったが、既知量の SISO を添加した血清サンプルについて、それぞれの方法での測定値を検討した結果、EIA による測定値が最もばらつきが少ない成績を得たため、コンピューターによる薬動学的解析は EIA の結果について実施した。

筋注時の血清中濃度のピーク値 ( $C_{max}$ ) は、 $3.678 \mu\text{g/ml}$  であり、30, 60, 120 分点滴静注時の  $C_{max}$  のうちこの値に最も近似していたのは、120 分点滴静注時であった。60 min. D.I. 時の  $C_{max}$  は  $4.481 \mu\text{g/ml}$  と筋注時の  $C_{max}$  より高値を示し、さらに点滴時間を 30 分にした場合の  $C_{max}$  は  $5.872 \mu\text{g/ml}$  を示し、しかも  $C_{max}$  の個体間のばらつきが大きくなることが認められた。各時間における点滴静注時の半減期 ( $T/2 \beta$ ), AUC

については、筋注時と比較して大差は認められなかった。

今回実施した点滴静注時の血清中濃度は、点滴時間を 120, 60, 30 分とした場合について検討しただけであるが、60 min. D.I. の場合の実測値を基にして点滴時間を 120 分あるいは 30 分にした場合の血清中濃度の Simulation curve は、それぞれの点滴時間の実測値と合致し、Simulation curve が点滴時間を連えた場合の血清中濃度を予測することに有用であることを立証し得た。この Simulation curve から点滴時間を 3 時間以上になると  $C_{max}$  はかなり低値となり、有効性に問題を生じる可能性が示唆された。

JACKSON および ARCIERI らは、GM について聴器障害の発現が最高血清中濃度に依存していると報告しているが<sup>11,12)</sup>、この点について、最低血清中濃度に関連しているとの報告<sup>13)</sup>、あるいは血清中濃度とは特に関連しないとの報告もあり<sup>14,15)</sup>、その関連性は今なお明確にはなされていないが、一般的に最高血清中濃度が  $12 \mu\text{g/ml}$  を超えれば危険であるとされており、SISO の外国での能書においても最高血清中濃度が  $12 \mu\text{g/ml}$  を超えると危険であると警告している。今回 60 min. D.I. の成績を基にして作成した Simulation curve においては、点滴時間を 5 分間とした場合においても  $C_{max}$  は  $6.2 \mu\text{g/ml}$  であり、 $12 \mu\text{g/ml}$  以下にとどまってはいるものの、安全性を確保するためには、不必要な血清中濃度の上昇は避けるべきであり、30 min. D.I. 時の実測値でみられたように、点滴注入速度のわずかな差などの影響によって、 $C_{max}$  の個体間のばらつきがかなり大きくなる可能性も存在することを静脈内投与時には充分留意する必要があるものと考えられた。

尿中排泄率については、各投与方法において投与後 8 時間までに 70% 以上と良好であり、筋注時と静脈内投与時の間に有意の差は認められなかった。

また、今回実施した SISO 静脈内投与に際して臨床検査値の異常および聴器毒性は認められず、自他覚的副作用も全く認められなかった。

以上の成績より、SISO は、30 分～2 時間で点滴すれば、筋注と同様の効果と安全性が期待できると考えられた。しかしながら、今回実施したのは、健康成人に 1 回投与した場合の薬動学的検討であり、連続投与時の成績ならびに腎障害時の体内動態の検討を行なうと共に、臨床使用時における血清中濃度のモニタリングシステムを確立し、体重、年齢、腎機能の程度、病態に応じた適切な用法・用量の調節が必要と考えられる。

なお、聴力検査を実施戴いた柴田耳鼻科柴田象太郎先生に深謝の意を表す。

本論文の要旨は、昭和 57 年 12 月第 30 回日本化学療法学会西日本支部総会（名古屋）および昭和 58 年 9 月第 13 回国際化学療法学会（ウィーン）において発表した。

### 文 献

- 1) 斎藤 篤, 砂川慶介, 清水喜八郎, 桑原章吾: アミノ配糖体剤の臨床適用。日本医事新報 No. 3031: 14~20, 1982
- 2) 副島林造, 田野吉彦, 二木芳人, 加藤 収: Dibekacin の投与方法に関する研究。Jap. J. Antibiotics 35: 2768~2772, 1982
- 3) 斎藤 玲: Tobramycin 点滴静注時の体内動態。Jap. J. Antibiotics 33: 989~993, 1980
- 4) 平野 学, 石戸則孝, 朝日俊彦, 松村陽右, 大森弘之: Gentamicin の点滴静注時における薬動力学的研究。西日本泌尿器科 43: 851~858, 1981
- 5) 沢江義郎, 滝井昌英: Amikacin 点滴静注による血中濃度の検討。Jap. J. Antibiotics 33: 539~548, 1980
- 6) RITSCHEL, W. A.: Handbook of Basic Pharmacokinetics. 2nd ED., Drug Intelligence publication, INC. 1980
- 7) BONOMINI, V. & A. ALBERTAZZI: Comparative pharmacokinetic of Sisomicin after Intravenous Injection, Intravenous Infusion and Intramuscular Injection in Man. Infection 4: S381~385, 1976
- 8) CHUNG, M.; J. J. SCHROGIE & S. SYMCHOWICZ: Pharmacokinetic Study of Sisomicin in Humans. J. Pharmacokinetic. Biopharm. 9: 535~551, 1981
- 9) LODE, H.; B. KEMMERICH & P. KOPPE: Comparative Clinical Pharmacology of Gentamicin, Sisomicin and Tobramycin. Antimicrob. Agents Chemother. 8: 396~401, 1975
- 10) RODRIGUEZ, V.; G. P. BODEV, M. VALDIVIESO & R. FELD: Clinical Pharmacology of Sisomicin. Antimicrob. Agents Chemother. 7: 38~41, 1975
- 11) RODOLFO, L. JAO & G. G. JACKSON: Gentamicin sulfate, new antibiotic against gram-negative bacilli. JAMA 189: 817~822, 1964
- 12) ARCIERI, G. M.; F. G. FALCO, H. M. SMITH & L. B. HOBSON: Clinical Research Experience with Gentamicin Incidence of Adverse Reactions. Med. J. Austr., Suppl. June 13: 30~34, 1970
- 13) NORDSTROM, L.; G. BANCK, S. BELFRAGE, I. JUBLIN, O. TJERNSTROM & N. G. TOREMAIM: Prospective study of the ototoxicity of gentamicin. Acta Path. Microb. Scand. Section B. Suppl 241: 58~61, 1973
- 14) WINKEL, O.; M. M. HANSEN, K. KAABER & K. ROZARTH: A prospective study of gentamicin ototoxicity. Acta Otolaryngol. 86: 212~216, 1978
- 15) 大谷 巖, 大槻好正, 相川 通, 竹中正之, 尾股丈夫, 大内 仁, 斎藤武郎: アミノ配糖体薬剤の急速静注による聴器・腎障害に関する実験的研究。日耳鼻 83: 1482~1490, 1980

## PHARMACOKINETIC STUDY OF I. V. INFUSION VERSUS I. M. INJECTION OF SISOMICIN

FUMIO MIKI

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

The serum concentration and urinary excretion of sisomicin after I. V. infusion (1 mg/kg: 120, 60 and 30 minutes) were studied in comparison with those after intramuscular injection.

The results are as follows.

- 1) The peak serum concentration after 2 hours I. V. infusion was 3.678  $\mu\text{g/ml}$ . This value was nearly equal to that obtained after I. M. injection (3.597  $\mu\text{g/ml}$ ).
- 2) The peak serum concentration after 60 and 30 minutes I. V. infusion were 4.481 and 5.872  $\mu\text{g/ml}$  respectively. These values were higher than that obtained after I. M. injection, however, they are still much lower than 10~12  $\mu\text{g/ml}$  which is regarded as toxic level of gentamicin.

These results suggest that I. V. infusion of sisomicin is both effective and safe provided that care should be taken of the individual variance among patients.

- 3) 70% sisomicin administered by I. V. infusion was recovered from urine within 8 hours. No significant difference was found between I. V. infusion and I. M. injection.