

## 臨床薬物動態理論に基づく Amikacin 投与設計法の検討

高橋 悟・佐野隆志・染谷一彦・篠崎公一\*

増原慶壮\*・田中美雄\*・佐々木康人\*\*

聖マリアンナ医科大学第3内科

同 病院薬剤部\*

東邦大学医学部放射線科\*\*

(昭和59年10月1日受付)

Amikacin (AMK) の有効かつ安全な投与を行なうために、血中 AMK 濃度を高速液体クロマトグラフィーを用いて測定し、臨床薬物動態理論に基づいて筋注時と 1.5 時間点滴静注時の投与設計法と腎毒性について検討した。健康志願者 3 名に AMK 5.0 mg/kg 筋注および 1.5 時間点滴静注後のピーク値はそれぞれ  $18.16 \pm 4.85$ ,  $18.57 \pm 2.08$  ( $\bar{x} \pm 1$  S. D.)  $\mu\text{g/ml}$  で、one コンパートメントモデルにより解析した結果、半減期、分布容積は筋注、静注ともほぼ同等の値を示した。患者において、投与设计前のピーク値は、筋注時 50%、1.5 時間点滴静注時 42.9% しか治療域に達しなかったが、投与设计後では、筋注時 100%、1.5 時間点滴静注時 87.5% が治療域に達していた。一方、trough 値は全例治療域にあった。さらに、1.5 時間点滴静注時の定常状態におけるピーク値の予測値と実測値の差は  $2 \mu\text{g/ml}$  以内で、ほぼ 1 対 1 の対応を示した。4 例を除き他の抗生剤を併用しているが、臨床経過は 3 例を除き良好であった。したがって、AMK 1.5 時間点滴静注法は、one コンパートメントモデルを応用して投与设计を行なうことにより、筋注法と同様に有効かつ安全に使用できる。しかし、薬物動態値には個体差があり、患者ごとに血中濃度を測定し、薬物動態値を求めて投与设计を行なうことが有効かつ安全な治療のために必要である。AMK 投与中の腎障害の出現に尿中 N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase 測定の有用性が示唆された。

アミノグリコシド系抗生物質は、有効治療濃度域と中毒または無効濃度域が近接しており、かつ腎障害や聴覚器障害などの重篤な副作用を有しているため、その投与は慎重でなければならない。近年、これらの薬剤を安全かつ有効に使用するためには、個々の患者の血中濃度測定と臨床薬物動態理論に基づく投与设计 (therapeutic drug monitoring; TDM) の重要性が指摘されている<sup>1-4)</sup>。今回、我々は Amikacin (AMK) 筋注および点滴静注時の血中 AMK 濃度を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて測定し、one コンパートメントモデルを用いて筋注時と点滴静注時の投与设计法と腎毒性について検討したので報告する。

## I. 対 象

臨床対象は、年齢 26~32 歳の健康志願者 3 名および AMK 適応患者 16 名 (平均 56.8 歳) である。患者の内訳は敗血症 7 例、肺炎 5 例、腎盂腎炎 4 例である。患者の 24 時間クレアチニンクリアランス (Ccr) は 26.0~126.4 ml/min で、筋注群は 2 例、1.5 時間点滴静注群は 14 例である (Table 1)。

## II. 方 法

## 1. 測定法

血中 AMK 濃度測定には日本分光社製 HPLC を用いた。測定システムは Gradient Programmer, 移動相送液ポンプ, 試料注入装置および ODS カラムからなる分離装置と、反応液送液ポンプ, 反応コイル, 蛍光検出器および記録計からなる反応検出装置により構成されている。

セファデックス 1g に対し、0.2 M 硫酸ナトリウム水溶液 12 ml を加え 80°C 12 時間膨潤後、マグネチックスターラーを用いて気泡を生じないように攪拌し、1.5 ml を内径 5.4 mm のガラス管の先端をナイロン布で閉じたものに加え、前処理カラムとした。血清試料 0.5 ml を前処理カラムに加え、次に 0.2 M 硫酸ナトリウム 4.0 ml を加え、通過後の溶液は廃棄した。次いで 0.2 M 硫酸ナトリウムおよび 0.01 M 水酸化ナトリウムを含む溶液を 2.0 ml カラムに加えた。回収した抽出液 10  $\mu\text{l}$  を HPLC に注入し、1-ペンタンスルホン酸ナトリウム (0.02 M), 硫酸ナトリウム (0.05 M) および酢

Table 1 Patients profile and clinical course

No.	Age	Sex	Ccr (ml/min)	Diagnosis	Bacteria	AMK (mg/kg)	Combi.	Effect
1	67	M	46.7	Sepsis	<i>Serratia</i>	7.7×2, i.m.	SBPC	Poor
2	68	F	88.2	Sepsis	Unknown	5.8×2, i.m.	CMZ, SBPC	Good
3	37	M	44.8	Pneumonia	Unknown	5.2×2, i.v.	LMOX & PIPC	Good
4	50	M	81.3	Sepsis	Unknown	6.7 2, i.v.	LMOX	Excellent
5	78	M	26.0	Pyelonephritis	<i>Serratia</i>	5.1×2, i.v.	CMZ	Excellent
6	72	F	52.0	Pneumonia	<i>H. influenzae</i>	5.9×2, i.v.	—	Good
7	58	M	104.0	Pneumonia	<i>P. aeruginosa</i>	7.7×2, i.v.	—	Good
8	57	M	63.0	Sepsis	<i>P. aeruginosa</i>	5.6×2, i.v.	PIPC & CFX, TIPC & FOM	Poor
9	39	F	76.0	Pyelonephritis	<i>P. rettgeri</i>	9.3×2, i.v.	—	Excellent
10	78	M	91.0	Pneumonia	<i>Serratia</i>	10.0×2, i.v.	CBPC	Poor
11	40	F	68.5	Sepsis	Unknown	7.3×2, i.v.	SBPC, CBPC	Good
12	35	M	122.0	Sepsis	Unknown	8.9×2, i.v.	PIPC & LMOX	Good
13	62	M	88.0	Pyelonephritis	<i>P. aeruginosa, Serratia</i>	8.3×2, i.v.	CZX & PIPC	Good
14	38	M	111.8	Sepsis	Unknown	6.4×2, i.v.	CZX & PIPC	Good
15	58	M	93.1	Pyelonephritis	<i>P. aeruginosa</i>	6.0×2, i.v.	—	Excellent
16	71	M	126.4	Pneumonia	<i>P. aeruginosa</i>	12.2×2, i.v.	CPZ	Excellent

Table 2 Precision and reproducibility

Within-day variance				Between-day variance			
n	Mean ( $\mu\text{g/ml}$ )	1 S.D.	C.V.(%)	n	Mean ( $\mu\text{g/ml}$ )	1 S.D.	C.V.(%)
5	24.76	0.65	2.63	5	24.35	0.69	2.82
5	10.93	0.55	5.03	5	11.10	0.43	3.89
5	2.16	0.17	7.87	5	2.33	0.12	5.23

酸 (0.2%) を含む移動相 (流量 1.2 ml/min) により分離した。分離後の流路に 0.4 M Na borate/NaOH 緩衝液 (pH 10.4) 中にフタルジアルデヒド (0.04%), メタノール (0.5%) および 2-メルカプトエタノール (0.2%) を含む反応液を速度 0.6 ml/min で注入し、蛍光誘導体化を行ない、反応コイルにより移動相と混和させた。蛍光強度は励起波長 366 nm, 蛍光波長 470 nm で測定した。AMK 標準品 (Lot No. BKE-57) を血清に加え、異なる濃度の試料を調製し、これらの血清抽出液を HPLC に注入して得られたクロマトグラムのピークの高さを計測し、検量線を作成し検体中 AMK 濃度を測定した。

## 2. 健常志願者における薬物動態の検討

健常人男性 3 名に AMK 5.0 mg/kg を筋注後、10 分ごとに 1 時間まで、それ以後 1, 3, 5, 7 時間後に採血し、血清中 AMK 濃度を測定した。さらに約 1 週間

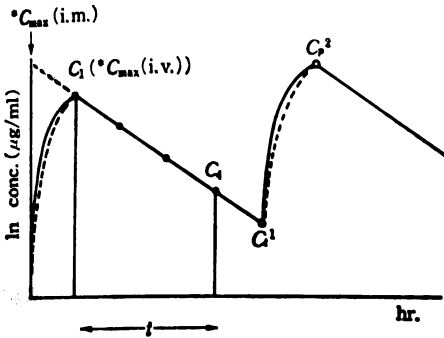
の間隔で AMK 5.0 mg/kg を生理食塩水 100 ml とともに 1.5 時間かけて点滴静注し、終了直後より 10 分間隔で 1 時間まで、それ以後 1, 3, 5, 7 時間後に採血し、血清中 AMK 濃度を測定した。点滴静注と採血にはプラスチック容器を用いた。

## 3. 血中濃度測定に基づく解析法と投与設計法

患者における投与に際して、初回 (第 1 投目~第 6 投目) AMK を筋注または 1.5 時間点滴静注後経時的に採血を行ない、Sawchuk and Zaske ら<sup>3,6)</sup>の解析法を応用して投与設計を行なった。Fig. 1 の式 1, 2, 3 を用い、消失速度定数 ( $K_{01}$ ) および分布容積 ( $V_d$ ) を算出し、次に式 4, 5 を用いてピーク値が 20~30  $\mu\text{g/ml}$ , trough 値が 5~10  $\mu\text{g/ml}$  以下の治療域になるように投与量および投与間隔を決定した<sup>3,7)</sup>。また、ピーク値の 1 点しか採血し得なかった 1 症例については、Pechere ら<sup>8)</sup>のパラメーターを用いて Ccr 値を Dettl<sup>9)</sup> の誘導式 ( $K_{01} =$

Fig. 1 The method for adequate dosage regimen based on clinical pharmacokinetics

- I. Calculation of pharmacokinetic parameter  
1. Calculation of elimination rate constant ( $K_{01}$ )



- a) Serial samplings after i. m. or i. v. inf.

$$K_{01} = \frac{\ln C_1 - \ln C_4}{t} = \frac{0.693}{T_{1/2}} \quad (1)$$

- b) 2 Samplings before ( $C_1$ ) and after ( $C_2$ ) i. v. inj.

$$\frac{C_2^n}{C_1^{n-1}} = \frac{(1 - e^{-nK_{01}t'})e^{-K_{01}t'}}{(1 - e^{-(n-1)K_{01}t'})e^{-K_{01}t'}} \quad (2)$$

2. Calculation of volume of distribution ( $V_d$ )

$$V_d = \frac{X(1 - e^{-K_{01}t'})}{c_{max}(1 - e^{-K_{01}t'})} \quad (3)$$

$$\text{i. m.: } X = D, \quad \text{i. v.: } X = \frac{K_0(1 - e^{-K_{01}t'})}{K_{01}}$$

$D$  = Dose (mg),  $K_0$  = Infusion rate (mg/hr.)

$t'$  = Infusion time (hr.),  $n$  = Number of dosing

## II. Dosage regimen

1. Dosing interval (radj.)

$$\tau \text{ adj.} = \frac{-1}{K_{01}} \ln \frac{C_{\text{max.}}^{\text{targ.}}}{C_{\text{min.}}^{\text{targ.}}} + t' \quad (4)$$

i. m.:  $t' = 0$ , i. v.:  $t' = 1$

$C_{\text{max.}}^{\text{targ.}}$ : Target peak conc. (20~30 µg/ml)

$C_{\text{min.}}^{\text{targ.}}$ : Target trough conc. (<5~10 µg/ml)

2. Adjusted dosage ( $D$  adj.) or infusion

$$\text{Rate } (K_0 \text{ adj.}) \quad Y = Z \frac{C_{\text{max.}}^{\text{targ.}}}{C_{\text{min.}}^{\text{targ.}}} (1 - e^{-K_{01}t'}) \quad (5)$$

i. m.:  $Y = D$  adj. (mg),  $Z = V_d$  (L)

i. v.:  $Y = K_0$  adj. (mg/hr.),

$$Z = \frac{K_{01} V_d}{1 - e^{-K_{01}t'}}$$

$0.0099 + 3.06 \times 10^{-3} \times Ccr$ ) にあてはめて投与設計を行なった。

投与設計に基づいて AMK を投与後、定常状態において採血し、ピーク値と trough 値の実測値と予測値を比較した。

Fig. 2 Serum concentration of AMK after administration of 5.0 mg/kg of AMK in intramuscular injection and intravenous drip infusion for 1.5 hours in 3 healthy male adult volunteers

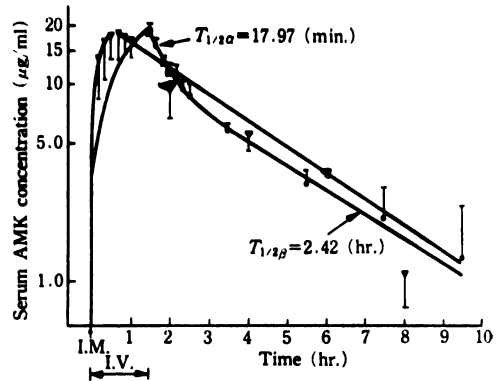
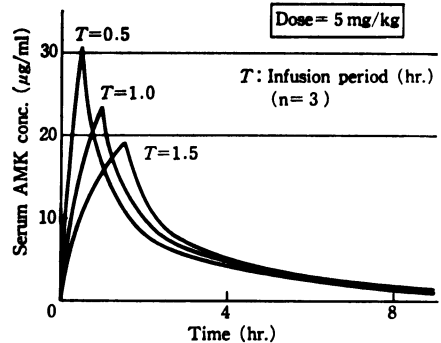


Fig. 3 The effect of infusion periods on serum AMK concentration based on pharmacokinetics of a two compartment model



## III. 結 果

1. HPLC 法による精度・再現性

本測定法による 2.16~24.76 µg/ml における日内変動の変動係数 (C.V.) は 2.63~7.87% で、2.33~24.35 µg/ml における日間変動の C.V. は 2.82~5.23% と優れていた (Table 2)。

2. 回収率

2.23~24.57 µg/ml の異なる 3 濃度の回収率は 96.8~100.8% と良好であった (Table 3)。

3. 健康志願者における薬物動態値

健康人男性 3 名に AMK 5.0 mg/kg 筋注および 1.5 時間点滴静注後の血中濃度推移を示す (Fig. 2)。筋注では血中 AMK 濃度は 20 分~1 時間の間にピークに達し、最高平均値は  $18.16 \pm 4.85$  (平均  $\pm 1$  S.D.) µg/ml で、1 相性の指数関数で減少した。一方、点滴静注では終了直

Table 3 Recovery test of HPLC assay

n	Target value ( $\mu\text{g/ml}$ )	Measured value ( $\mu\text{g/ml}$ )	Analytical recovery (%)
5	24.57	24.76	100.8
5	10.92	10.93	100.1
5	2.23	2.16	96.8

Table 4 Pharmacokinetic parameter using a one compartment model in intramuscular injection and intravenous drip infusion for 1.5 hours in 3 healthy male adult volunteers

Case	I.M.		I.V.	
	$T_{1/2}$ (hr.)	$V_d$ (L/kg)	$T_{1/2}$ (hr.)	$V_d$ (L/kg)
1	1.52	0.20	1.65	0.26
2	1.87	0.17	2.28	0.27
3	2.17	0.31	1.98	0.28
$\bar{m} \pm 1 \text{ S.D.}$	$1.85 \pm 0.33$	$0.23 \pm 0.07$	$1.97 \pm 0.32$	$0.27 \pm 0.01$

Table 5 Pharmacokinetic parameters calculated by measured values (upper; i.m., lower; i.v.)

## I) I.M.

Case	Body weight (kg)	$V_d$ (L/kg)	$T_{1/2}$ (hr.)
1	39	0.49	9.54
2	52	0.27	3.96
$\bar{m} \pm 1 \text{ S.D.}$	$45.5 \pm 9.2$	$0.38 \pm 0.16$	$6.75 \pm 3.95$

## II) I.V.

Case	Body weight	$V_d$ (L/kg)	$T_{1/2}$ (hr.)
1	77	0.17	2.21
2	45	0.23	2.69
3	59	0.21	2.55
4	34	0.19	2.46
5	52	0.31	2.92
6	72	0.33	5.70
7	43	0.47	2.30
8	40	0.67	5.81
9*	48	0.39	3.48
10	56	0.37	2.68
11	42	0.48	5.39
12	47	0.22	2.00
13	50	0.25	2.70
14	50	0.50	3.45
$\bar{m} \pm 1 \text{ S.D.}$	$51.1 \pm 11.8$	$0.34 \pm 0.15$	$3.31 \pm 1.33$

$V_d$  = Coefficient of apparant volume of distribution.

\* : Dosage regimen based on elimination rate constant estimated by a equation of DETTLI.<sup>9)</sup>

後が最も高く、ピーク値の平均値は  $18.57 \pm 2.08$  ( $\bar{m} \pm 1 \text{ S.D.}$ )  $\mu\text{g/ml}$  で、筋注とはほぼ同等の値を示した。点滴静注時の結果を非線形回帰分析すると消失曲線は2相性を示し、 $T_{1/2\alpha} = 17.97$  分、 $T_{1/2\beta} = 2.42$  時間であった。

筋注時のみならず1.5時間点滴静注時にも便宜上 one コンパートメントモデルを応用して解析した結果、筋注では  $T_{1/2}$  は  $1.85 \pm 0.33$  ( $\bar{m} \pm 1 \text{ S.D.}$ ) 時間、 $V_d$  は

$0.23 \pm 0.07$  ( $\bar{m} \pm 1 \text{ S.D.}$ ) L/kg ( $n=3$ )、1.5時間点滴静注では  $T_{1/2}$  は  $1.97 \pm 0.32$  ( $\bar{m} \pm 1 \text{ S.D.}$ ) 時間、 $V_d$  は  $0.27 \pm 0.01$  ( $\bar{m} \pm 1 \text{ S.D.}$ ) L/kg で、半減期および分布容積とも筋注と1.5時間点滴静注ではほぼ同等の値を示した (Table 4)。

## 4. 健康志願者における点滴時間による影響

健康人男性3名の AMK 5.0 mg/kg 1.5時間点滴静注時の測定値を、非線形回帰分析して two コンパート

Table 6 Measured and predicted peak concentrations in patients

No.	Before dosage regimen			After dosage regimen		
	Initial dose (mg/kg×2/day)	Measured peak conc.	Predicted peak conc. (at steady state)	Final dose (mg/kg×2/day)	Measured peak conc. (at steady state)	Predicted peak conc. (at steady state)
1*	7.7	22.20	26.71			
2*	3.8	16.38		5.8 7.7	20.00 30.00	24.85 32.75
3	5.2	24.70	24.71			
4	6.7	25.30	25.30			
5	5.1	20.64	20.67			
6	5.9	26.39	26.39	5.9	29.21	26.39
7	6.4	23.49	23.49			
8	6.0	21.13	21.13			
9	5.8	16.90	16.90	7.7	26.90	22.54
10	4.2	15.20	15.24	5.6	20.32	19.20
11	4.7	8.54	8.15	9.3	29.03	16.29
12	7.5	13.00	13.79	10.0	18.00	18.38
13	5.2	12.60	12.71	8.3	18.60 21.80 20.60 19.10 21.00	20.33 20.33 20.33 20.33 20.33
14	5.4	12.40	12.40	8.9	24.60 19.39 24.68 21.65 20.51	20.67 20.67 20.67 20.67 20.67
15	7.1	16.30	17.08	8.3	26.80 21.90	19.93 19.93
16	6.0	11.20	11.21	12.0	21.10 21.70	22.42 22.42

\*: Intramuscular injection.

ントモデルによる薬物動態値を求めた。これらのパラメーターを用いて点滴時間を 30 分, 1 時間, 1 時間 30 分とした場合の血中濃度推移を simulate すると, 推定ピーク値はそれぞれ 30.84, 23.51, 19.24  $\mu\text{g/ml}$  となった (Fig. 3)。

#### 5. 投与設計時の薬物動態値

患者における筋注時の実測値から算出した  $T_{1/2}$  は 3.96~9.54 時間,  $V_d$  は 0.27~0.49 L/kg, 1.5 時間点滴静注時の実測値から算出した  $T_{1/2}$  は 2.00~5.81 時間,  $V_d$  は 0.17~0.67 L/kg であった (Table 5)。

#### 6. 投与設計の評価

投与設計前の投与量 3.8~7.7 mg/kg では, 筋注例 1 例, 点滴静注例 6 例については, ピーク値の実測値が治

療域にあり, かつ投与設計を行なって定常状態におけるピーク値の予測値を算出すると, いずれも治療域にあったため, 投与方法の変更を行なわなかった。投与方法の変更を行なった投与設計後の投与量は 5.6~12.0 mg/kg となり, 定常状態におけるピーク値の実測値は筋注時  $25.0 \pm 7.07$  ( $\bar{m} \pm 1$  S. D.)  $\mu\text{g/ml}$  (1 case, 2 sample), 1.5 時間点滴静注時  $22.09 \pm 3.09$  ( $\bar{m} \pm 1$  S. D.)  $\mu\text{g/ml}$  (8 cases, 18 sample) で, 筋注時は 1/1 例, 1.5 時間点滴静注時は 7/8 例 (87.5%) が治療域に達していた (Table 6)。一方, 経過中の trough 値は 5~10  $\mu\text{g/ml}$  以下の治療域にあった。

投与設計前ピーク値が 8.54~16.90  $\mu\text{g/ml}$  と治療域に達しなかった 9 例の初回投与量は 3.8~7.5, 平均

Table 7 Assessment of feasibility of HULL and SARUBBI method for dosage regimen

No. of cases	(E) ( $\mu\text{g/ml}$ )	(T) ( $\mu\text{g/ml}$ )	(E)-(T) ( $\mu\text{g/ml}$ )	No. of cases achieving therapeutic levels by the HULL and SARUBBI method
16	24.93 $\pm$ 0.28	21.76 $\pm$ 5.01	3.13 $\pm$ 5.12	9 (56.3%)

(E): Estimated peak levels at steady state by HULL and SARUBBI method.

Body weight, Ccr and fixed  $V_d$  (0.25L/kg) were used for determination of dosage. The aimed peak value was 25  $\mu\text{g/ml}$  and trough less than 5  $\mu\text{g/ml}$ .

(T): Theoretical peak level calculated using pharmacokinetic parameters based on actual measurement of blood concentrations in each patient after test dose of AMK.

Table 8 Evaluation of renal function tests during AMK treatment

	No. of abnor.	Ratio of abnor. (%)
Urinary-NAG ( $>5,000\text{mU/day}$ increase)	10	83.3
24hrs. Ccr. ( $>30\%$ decrease)	3	25.0
S-Creatinine ( $\geq 0.5\text{mg/dl}$ increase)	0	0
BUN ( $>55\%$ increase)	1	8.3

5.52  $\pm$  1.24 (1 S. D.)mg/kg で、投与設計前から治療域に達した7例と投与設計後治療域に達した8例の投与量は5.6~12.0、平均8.13  $\pm$  1.81 (1 S. D.)mg/kg で、治療域に達した群の投与量は初回治療域に達しなかった群の投与量に比べて有意に高値を示した ( $P < 0.05$ )。

さらに、定常状態におけるピーク値の予測値と実測値の差は筋注時では3.8  $\pm$  1.48 ( $\bar{m} \pm 1$  S. D.) $\mu\text{g/ml}$ 、1.5時間点滴静注時では-1.85  $\pm$  3.50 ( $\bar{m} \pm 1$  S. D.) $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 6)。

#### 7. HULL and SARUBBI 法の評価

我々の行なった投与設計法と HULL and SARUBBI 法<sup>10)</sup>の方法を比較するため、 $V_d$ を0.25L/kgと固定し、患者の体重から $V_d$ を、Ccr値より $K_{01}$ を算出し、定常状態におけるピーク値を25  $\mu\text{g/ml}$ 付近に、trough値を5  $\mu\text{g/ml}$ 以下になるように投与法を設定し、実際に投与可能な量とするための端数を調整すると、彼らの方法による設定ピーク値(E)は24.93  $\pm$  0.28  $\mu\text{g/ml}$ であった。一方、同じ投与量のもとで我々の血中濃度実測値に基づく薬物動態パラメーターを用いて推定した理論ピーク値(T)は21.76  $\pm$  5.01  $\mu\text{g/ml}$ で、理論ピーク値が治療域に達する症例は16例中9例(56.3%)と推定される (Table 7)。

#### 8. 腎毒性の評価

AMK投与中の腎機能の変化を尿中N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG), Ccr, 血清クレアチニン, 尿

素窒素の結果をもとにして検討した。NAGについては5,000 mU/day以上<sup>11)</sup>、Ccrについては30%以上の低下<sup>12)</sup>、血清クレアチニンについては0.5 mg/dl以上の増加<sup>12)</sup>、尿素窒素については55%以上の増加<sup>12)</sup>を基準にして検討した結果、NAGの変化した頻度が一番高かった (Table 8)。

#### IV. 考 察

近年、グラム陰性桿菌感染症の増加に伴いアミノグリコシド系抗生物質の使用頻度が増加している<sup>13)</sup>。AMKは1972年、川口ら<sup>14)</sup>がKanamycin (KM)の2-deoxystreptamine部分の1位アミノ基をL(-)- $\gamma$ -amino- $\alpha$ -hydroxybutyric acidでアシル化した半合成のアミノグリコシド系抗生物質である。本邦においては1977年、萬有製薬より発売され、Gentamicin (GM), Tobramycin (TOB), Dibekacin (DKB)との交叉耐性が少なく<sup>15)</sup>、GMやTOB耐性菌に対しても抗菌力を有し<sup>16,17)</sup>、GMより聴覚器毒性が少ないとの報告もあり<sup>18)</sup>、広く臨床に用いられている<sup>19)</sup>。AMKの血中濃度はピーク値が32  $\mu\text{g/ml}$ 、trough値が10  $\mu\text{g/ml}$ を超えると腎または聴覚器毒性が増加することが報告され<sup>7)</sup>、ピーク値が20~30  $\mu\text{g/ml}$ の細菌学的有効治療濃度に、trough値が5~10  $\mu\text{g/ml}$ 以下になるように投与量、投与間隔を設定することがよいとされている<sup>7,20)</sup>。YATESら<sup>21)</sup>はAMK 500 mg筋注時のピーク値は平均20  $\mu\text{g/ml}$ であるが、one shot静注時のピーク値は32  $\mu\text{g/ml}$ を超

えると報告しており、one shot 静注時には中毒域に達する危険性が大きく、one shot 静注法は好ましくない。筋注による投与は、局所痛、硬結、筋萎縮などの問題があり、また、出血傾向を伴う重症感染症などの症例に対して不適である。欧米諸国においては、すでに静注法および点滴静注法が実用化されているが、我が国においては認められていない。今回我々は、個々の患者の血中濃度測定と臨床薬物動態理論に基づく投与設計を行ない、AMK 点滴静注法の安全性と有効性について検討を行った。

健常人における AMK 5.0 mg/kg 筋注時の血中濃度は 20 分～1 時間の間にピークに達し 1 相性の指数関数で減少したが、1.5 時間点滴静注時の血中濃度推移は点滴終了直後が最も高く 2 相性を示した。点滴静注法は理論的には two コンパートメントモデルを用いて解析する必要がある。しかし、健常人の筋注時と 1.5 時間点滴静注時の結果を one コンパートメントモデルを用いて解析すると、半減期・分布容積とも両者ではほぼ一致した結果が得られた。さらに、患者の点滴静注時の結果を one コンパートメントモデルを用いて解析し、定常状態におけるピーク値の予測性を検討すると、予測値と実測値の差の平均値は、筋注時では  $3.8 \pm 1.48$  ( $\pm 1$  S. D.)  $\mu\text{g/ml}$  でバラツキがあったが、1.5 時間点滴静注時では  $-1.85 \pm 3.50$  ( $\pm 1$  S. D.)  $\mu\text{g/ml}$  と  $2 \mu\text{g/ml}$  以内であり、かつ細菌学的有効治療濃度域にあった。以上の結果より、点滴静注法は便宜上 one コンパートメントモデルを応用して解析が可能であると判断した。ただし、点滴時間によりピーク値が変動するため、点滴時間を 30 分～1 時間 30 分の間で一定とする必要がある。

さらに、患者に対して投与設計を行なう場合、正確に薬物動態値を捕える必要がある。筋注時のピーク値を正確に捕えるためには、20 分～1 時間の間に少なくとも 3 回以上の採血が必要となり、trough 値と合わせると計 4 回の採血が必要となる。また、ピーク時の採血点が適切でないとい不正確な値で投与設計を行なう可能性がある。一方、点滴静注時の結果を two コンパートメントモデルを用いて解析する場合には少なくとも 7 回以上の採血が必要となる。点滴静注法は点滴終了直後が最も高く、ピーク値が正確に捕えられ、かつ便宜上 one コンパートメントモデルを応用することにより、投与直前と点滴終了直後の 2 回の採血で投与設計が可能となり、患者からの採血回数を減らせるので臨床の現場では実際上極めて有用である。

解析にあたり、健常人の extracellular compartment は古くは  $0.16 \sim 0.25$  L/kg といわれていた。1978 年、Sarubbi ら<sup>20)</sup>は AMK 投与時に分布容積を  $0.26$  L/kg

と固定し、患者の lean body weight から  $V_d$  を、Ccr 値から消失速度定数を算出して投与設計を行ない、予測値と実測値がよく一致したと報告した。その後、Zaske ら<sup>21,22)</sup>は、AMK 投与時に血清クレアチニンが正常な 67 人の患者で、 $T_{1/2}$  が  $0.68 \sim 14.4$  時間、さらに Ccr 値が正常な 37 人の患者でも  $T_{1/2}$  が  $0.68 \sim 7.2$  時間、 $V_d$  が  $0.13 \sim 0.48$  L/kg と大きく異なるためピーク値が大きく変動したことから、ただ単に糸球体濾過量のみでなく、心拍出量、発熱、ヘマトクリット、肥満、浮腫、胸腹水などの病態が関与するために薬物動態パラメーターが大きく変動すると指摘し、個々の患者の薬物動態値を算出し個別的な TDM の重要性を提唱した。我々の検討した患者では Ccr 値が  $26.0 \sim 126.4$  ml/min と腎機能に大きな差があり、また AMK の半減期は  $1.25 \sim 9.54$  時間、分布容積も  $0.17 \sim 0.67$  L/kg と広範囲にわたり、Ccr (X) と消失速度定数 ( $K_{el}$ ) (Y) は  $Y = 0.0013 X + 0.1403$  ( $r = 0.3465$ ) と必ずしも良い相関を示さなかったことから、Ccr 値のみで薬物動態値を推定するには無理がある。さらに、Hull and Sarubbi ら<sup>10)</sup>の方法に準じて retrospective に投与法を設定すると、同じ投与量では、我々の患者の臨床薬物動態パラメーターを用いて算出した理論ピーク値は 56.3% が治療域に達すると推定されるが、TDM により筋注時のピーク値は 1/1 例、1.5 時間点滴静注時のピーク値は 7/8 例 (87.5%) が治療域に達しており、 $32 \mu\text{g/ml}$  以上の中毒域に達したものはなく、また、trough 値は全例治療域にあったことから TDM の重要性が示唆される。

ピーク値が治療域に達しなかった 9 例の初回投与量は  $3.8 \sim 7.5$ 、平均  $5.52 \pm 1.24$  (1 S. D.) mg/kg で、初回からピーク値が治療域に達した 7 例と投与設計後治療域に達した 8 例の投与量は  $5.1 \sim 12.0$ 、平均  $7.29 \pm 1.83$  (1 S. D.) mg/kg で、治療域に達した群の投与量は初回治療域に達しなかった群の投与量に比べて有意に高値を示した ( $P < 0.05$ )。この投与量は欧米での 1 回投与量  $7.5$  mg/kg に近い値である<sup>23)</sup>。患者における投与量は、我が国での常用量より多い傾向にあり、このような大量の AMK をいきなり投与することは危険を伴うし、試行錯誤で適切な投与量に達するには時間を要する。至適投与量、投与間隔を迅速に見出すには個々の患者の薬物血中濃度を正確かつ迅速に測定し、薬物動態値を算出して至適投与設計を行なうことが必要と考えている。4 例を除き他の抗生剤を併用しているが、臨床経過は良好であった (Table 1)。

ピーク値については発熱によって低下したり<sup>24)</sup>、細胞外液の変化によって分布容積が大きく変化するために低下したり<sup>25)</sup>、主として患者の全身状態の変化に基づく薬

物動態パラメーターの変動によって変化すると考えられている。なお、AMK は GM や TOB に比べてカルベニシリンやチカルシリンとの相互作用による不活性化が少ないとされており<sup>27)</sup>、また、AMK 投与に際し、 $\beta$ -ラクタム剤との併用を行なっているため、 $\beta$ -ラクタム剤の相互作用による AMK のピーク値への影響を考慮し、投与時間をずらして投与し、ピーク時の採血に配慮した。また、AMK による測定は採血後直ちに分離し測定しており、体内での incubation による不活性化は未知ではあるが、AMK が不活性化されてピーク値が低下する可能性は極めて少ないと考えられる。

無効濃度の治療をいわずに継続することにより治療効果が得られないだけでなく、耐性菌の出現を招くことになる<sup>28)</sup>。投与量が不足して治療効果が得られないのか、投与量が適切であるにも拘らず治療効果が得られないのかが TDM により判明し、投与量増加または投与中止の一つの指標になると考えられる。

一般に、アミノグリコシド系抗生物質の腎毒性については、近位尿管障害が主体とされている。その腎機能障害の早期発見の方法には尿中  $\beta_2$ -microglobulin を指標とする方法もある<sup>29)</sup>。しかし、尿管上皮細胞から放出される NAG は、尿管上皮において再吸収される  $\beta_2$ -microglobulin とは異なり尿管障害の活動性の程度をより鋭敏に反映すると報告され<sup>29)</sup>、注目されている。我々の症例では2例を除き投与後2~3日のうちに尿中 NAG 排泄の増加が認められ、また、その異常出現頻度が一番高かったことから、今後さらに検討を重ねなければならないが、アミノグリコシド剤投与中の腎機能障害の発見に、尿中 NAG 活性の測定の有用性が示唆された。

血中 AMK 測定には Bioassay 法、各種の Enzyme-immunoassay 法、HPLC 法、RIA 法などがあり<sup>30,31)</sup>、それぞれの比較検討が行なわれてきた。TDM を目的とする場合、測定法の精度・再現性、回収率、迅速性、検体処理能力が要求される。我々は HPLC による AMK 測定の評価を行ない、クロマトグラムの保持時間がよく一致し、検量線については AMK の濃度 (X) と各クロマトグラムのピークの高さ (Y) は  $Y=3.21X-1.62$  ( $r=0.999$ ) と直線的で高い相関が得られ、精度・再現性、回収率とも良好であることから、TDM を目的とする場合の AMK 測定法として優れた方法と判断した。HPLC 法は検体の前処理を必要とするが、通常30分以内に測定を終了できる。ただし、検体処理能力に限界がある。

## V. 結 語

1. 健常志願者に AMK 5.0 mg/kg 1.5 時間点滴静

注法は筋注法とはほぼ同様の血中濃度推移を示した。

2. 点滴静注法は理論的には two コンパートメントモデルを用いて解析する必要があるが、便宜上 one コンパートメントモデルを用いて解析が可能である。ただし、点滴時間を30分~1時間30分の間で一定とする必要がある。

3. 患者間では薬物動態パラメーターが大きく異なり、個々の患者の血中濃度測定と臨床薬物動態理論に基づく投与設計の重要性が示唆された。

4. AMK 1.5 時間点滴静注法は筋注法とはほぼ同等の安全性と有効性が確認された。

5. AMK 投与中の腎機能障害の出現の指標に、尿中 NAG 測定の有用性が示唆された。

6. TDM を目的として、HPLC 法は優れた精度・再現性を有しており、臨床応用に適している。

(謝辞) 非線形回帰分析に御協力頂きました東京薬科大学臨床薬学教室粕谷泰次、平山広喜両先生に深く感謝致します。

本研究の要旨は第30回日本化学療法学会東日本支部総会において発表した。

## 文 献

- 1) ZASKE, D. E.; R. J. CIPOLLE & R. J. STRATE: Gentamicin dosage requirements: Wide inter-patient variations in 242 surgery patients with normal renal function. *Surgery* 87: 164~169, 1980
- 2) CIPOLLE, R. J.; R. D. SEIFERT, D. E. ZASKE & R. G. STRATE: Systematically individualizing Tobramycin dosage regimens. *J. Clin. Pharmacol.* 20: 570~580, 1980
- 3) BARZA, M. & R. T. SCHEIFE: Drug therapy reviews: Antimicrobial spectrum, pharmacology and therapeutic use of antibiotics-part 4: Aminoglycosides. *Am. J. Hosp. Pharm.* 34: 723-737, 1977
- 4) 高橋 悟, 篠崎公一, 佐々木康人, 増原慶世, 田中美雄, 佐野隆志, 染谷一彦: 臨床薬物動態理論に基づく Tobramycin 投与設計法の検討—筋注法と点滴静注法の比較—. *Chemotherapy* 31: 1114~1123, 1983
- 5) SAWCHUK, R. J. & D. E. ZASKE: Pharmacokinetics of dosing regimens which utilize multiple intravenous infusions: Gentamicin in burn patients. *J. Pharmacokinetic. Biopharm.* 4: 183~195, 1976
- 6) SAWCHUK, R. J.; D. E. ZASKE, R. J. CIPOLLE, W. A. WARGIN & R. G. STRATE: Kinetic model for Gentamicin dosing with the use of individual patient parameters. *Clin. Pharmacol.*



- Therap. 21 : 362~369, 1977
- 7) BLACK, R. E.; W. K. LAU, R. J. WEINSTEIN, L. S. YOUNG & W. L. HEWITT : Ototoxicity of amikacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 9 : 956~961, 1976
  - 8) PECHERE, J. C. & R. DUGAL : Clinical pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics. *Clin. Pharmacokinet.* 4 : 170~199, 1979
  - 9) DETTLI, L. : Individualization of drug dosage in patients with renal disease. *Med. Clin. North. Amer.* 58 : 977~985, 1974
  - 10) HULL, J. H. & F. A. SARUBBI : Gentamicin serum concentrations : Pharmacokinetic predictions. *Ann. Intern. Med.* 85 : 183~189, 1976
  - 11) 金 衛仁, 秋吉龍二, 大橋正治, 二本柳義治 : 尿中 NAG 活性測定の基礎的検討および腎疾患, 糖尿病, ならびに肝疾患における変動。臨床病理 : 特集 56 号 102~110, 1983
  - 12) FRIMODT-MOELLER, N. : Comparative nephrotoxicity of aminoglycosides and beta-lactam antibiotics. Educational objectives : assessment of aminoglycoside toxicity. New Orleans, Louisiana April 8, 1980
  - 13) 猪狩 淳, 小酒井 望 : 最近の血液分離菌の動向と臨床的背景。最新医学 35 : 1765~1771, 1980
  - 14) KAWAGUCHI, H.; T. NAITO, S. NAKAGAWA & K. FUJISAWA : BB-K 8, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic. *J. Antibiot.* 25 : 695~708, 1972
  - 15) PRICE, K. E.; T. A. PURSIANO, M. D. DEFURIA & G. E. WRIGHT : Activity of BB-K 8 (Amikacin) against clinical isolates resistant to one or more aminoglycoside antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 5 : 143~152, 1974
  - 16) PRICE, K. E.; M. D. DEFURIA & T. A. PURSIANO : Amikacin, an aminoglycoside with marked activity against antibiotic-resistant clinical isolates. *J. Infect. Dis.* 134(suppl.) : s 249~s 261, 1976
  - 17) 島田 馨, 稻松孝思, 紺野昌俊, 生方公子, 富岡一, 小林芳夫, 内田 博, 小林章男, 久保勢津子, 斎藤 篤, 上田 泰, 清水喜八郎, 奥住捷子 : ゲンタマイシン耐性菌の研究。Chemotherapy 23 : 2599~2604, 1975
  - 18) BRUMMETT, R. E.; K. E. FOX, T. W. BENDRIC & D. L. HIMES : Ototoxicity of tobramycin, gentamicin, amikacin and sisomicin in the guinea pig. *J. Antimicrob. Chemother.* 4 (suppl. A), 73~83, 1978
  - 19) SMITH, G. R.; K. L. BAUGHMAN, C. Q. EDWARDS, J. F. ROGERS & P. S. LIETMAN : Controlled comparison of amikacin and gentamicin. *New Engl. J. Med.* 296 : 349~353, 1977
  - 20) SARUBBI, F. A. & J. H. HULL : Amikacin serum concentrations : Prediction of levels and dosage guidelines. *Ann. Intern. Med.* 89 : 612~618, 1978
  - 21) YATES, R. A. & R. WISE : Deposition studies with amikacin after rapid intravenous and intramuscular administration to human volunteers. *J. Antimicrob. Chemother.* 4 : 335~341, 1978
  - 22) ZASKE, D. E. : Aminoglycosides. Applied pharmacokinetics : (EVANS, W. E., SCHENTAG, J. J. & JUSKO, W. J.) Applied Therapeutics, Inc. San Francisco. pp. 210~239, 1980
  - 23) ZASKE, D. E.; M. E. RUSSO & R. G. STRATE : Amikacin/Kanamycin. Therapeutic use and serum concentration monitoring. Individualizing drug therapy. Practical applications of drug monitoring. (TAYLOR, W. J. & FRANK, A. L.) Gross, Townsend, Frank, Inc. New York, Vol. 1, pp. 67~111, 1981
  - 24) PECHERE, J. C.; R. DUGAL & M. M. PECHERE : Pharmacokinetics of intravenous amikacin after rapid and slow infusion with special reference to hemodialysis. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 4 : 49~56, 1979
  - 25) PENNINGTON, J. E.; D. C. DALE, H. Y. REYNOLDS & J. D. MACLOWRY : Gentamicin sulfate pharmacokinetics : lower levels of gentamicin in blood during fever. *J. Infect. Dis.* 132 : 270~275, 1975
  - 26) GILL, M. A. & J. W. KERN : Altered gentamicin distribution in ascitic patients. *Am. J. Hosp. Pharm.* 36 : 1704~1706, 1979
  - 27) PICKERING, L. K. & P. GEARHART : Effect of time and concentration upon interaction between gentamicin, tobramycin, or amikacin and carbenicillin or ticarcillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15 : 592~596, 1979
  - 28) 植手鉄男 : 抗生物質 ; 選択と臨床の実際。改訂 3 版, 190~198 頁, 医薬ジャーナル社, 1981
  - 29) SCHENTAG, J. J.; T. A. SUTFIN, M. E. PLAUT & W. J. JUSKO : Early detection of aminoglycoside nephrotoxicity with urinary beta-2-microglobulin. *J. Med.* 9 : 201~210, 1978
  - 30) STEVENS, P.; L. S. YOUNG & W. L. HEWITT : <sup>125</sup>I- radioimmunoassay of amikacin and comparison with a microbioassay. *J. Antibiot.* 29 : 829~832, 1967
  - 31) ANHALT, J. P. & S. D. BROWN : High-performance liquid-chromatographic assay of aminoglycoside antibiotics in serum. 24 : 1940~1947, 1978

## ASSESSMENT OF THERAPEUTIC REGIMEN FOR AMIKACIN BASED ON CLINICAL PHARMACOKINETICS

SATORU TAKAHASHI, TAKASHI SANO, KAZUHIKO SOMEYA, KIMIKAZU SHINOZAKI\*,  
KEISO MASUHARA\*, YOSHIO TANAKA\* and YASUHIITO SASAKI\*\*

The 3rd Department of Internal Medicine and Department of Pharmacy\*,  
St. Marianna University School of Medicine and Department of Radiology\*\*,  
Toho University School of Medicine

With the purpose to use for adequate dosage regimen of amikacin (AMK), the blood concentration of AMK was measured by high-performance liquid chromatography. The dosage regimen with intramuscular injection and intermittent intravenous drip infusion for 1.5 hours were compared. The clinical usefulness of individualized drug monitoring based on clinical pharmacokinetics was assessed. The role of urinary N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) as the indication of nephrotoxicity of AMK was also evaluated. In 3 healthy male adult volunteers, mean serum peak concentration of AMK were ranged from 18.16 to 18.56  $\mu\text{g/ml}$  after administration of 5.0 mg/kg of AMK via either route. When we calculated the data of both methods using a one compartment model, serum half life and volume of distribution after intravenous injection agreed fairly well with intramuscular injection. In patients the initial dose of AMK ranging from 3.8 to 7.7 mg/kg were administered and pharmacokinetic parameters were calculated. Peak concentrations reached therapeutic ranges in 50% of intramuscular injection group and in 42.9% of intravenous injection group before dosage regimen. However, when dosage regimen were performed based on pharmacokinetics, peak concentration levels reached therapeutic ranges in 100% of intramuscular injection group and in 87.5% of intravenous injection group. None of patients showed toxic serum levels of AMK. Furthermore, trough concentrations reached therapeutic levels in all patients. Residual values of predicted and measured peak concentration after 1.5 hours intravenous injection of AMK at steady state were within 2  $\mu\text{g/ml}$ . Predicted concentrations at steady state showed nearly one to one correspondence to measured values. The clinical course of patients were excellent in all cases but 3, though some antibiotics other than AMK were administered in all but 4. Accordingly, the method of intermittent intravenous drip infusion of AMK is effective and safe just as the method of intramuscular injection. Individualized therapeutic drug monitoring and calculation of pharmacokinetic parameter are necessary for effective and safe treatment. It was suggested that measurement of urinary NAG was useful for the assessment of renal damage in patient receiving AMK.