

Sawchuk-Zaske 法による netilmicin の治療薬物モニタリング

河野 晴一*・松尾 典子*・吉野 信次*・近藤 有好**

* 国立療養所西新潟病院薬剤科

** 国立療養所西新潟病院呼吸器科

(平成元年4月17日受付)

Individual Pharmacokinetic 法である Sawchuk-Zaske 法を用い、aminoglycoside 系抗生物質である netilmicin の治療薬物モニタリング (TDM) を呼吸器感染症 10 例について実施した。血清中 netilmicin 濃度は fluorescence polarization immunoassay (FPIA) を用いて測定した。10 例の患者の薬物動態学的パラメータの平均値は、それぞれ、生物学的半減期 ($t_{1/2}$): 2.54 ± 0.92 h (mean \pm SD) 除去速度定数 (K_e): 0.298 ± 0.093 h⁻¹ みかけの分布容積 (V_d): 15.62 ± 2.72 l としてクリアランス: 5.04 ± 1.97 l/h であった。実測 trough 値は、 0.40 ± 0.22 μ g/ml (全例 < 2 μ g/ml)。実測 peak 値は、 7.46 ± 1.00 μ g/ml (全例 < 12 μ g/ml) であり、全症例について副作用は見られなかった。予測の偏りおよび精度は trough 値, peak 値でそれぞれ ME (予測の偏り) は -0.010 , -0.104 μ g/ml, MAE (予測の正確さ) は 0.180 , 1.064 μ g/ml, RMSE (予測のバラツキ) は 0.253 , 1.231 μ g/ml であった。Sawchuk-Zaske 法を用いた netilmicin の TDM は、薬物動態学的パラメータの予測および、最適投与量設定に有用性の高いものであると考えられた。

Key Words : Netilmicin, Sawchuk-Zaske 法, TDM, 血中濃度, 点滴静注

Netilmicin は 1976 年に Wright により開発された半合成の aminoglycoside 系抗生物質である。本剤は aminoglycoside 耐性菌にも有効でありかつ、毒性も低いと言われている¹⁾。

我々は netilmicin の TDM を Sawchuk-Zaske 法を用い、治療域の制御を試みたので、それらの成績を以下に報告する。

I. 対象患者

対象患者は、昭和 61 年 9 月より昭和 62 年 12 月までに、国立療養所西新潟病院・呼吸器科に入院した 38 歳から 78 歳まで (平均年齢 58.4 歳) の男性 7 例、女性 3 例の計 10 例である。疾患および臨床検査値の内訳は Table 1 に示す。

II. 試験方法

1) 文献収集による retrospective な netilmicin の薬物動態学的パラメータを用いて初回負荷投与量を算出した。パラメータは retrospective データとして代表的な USPDI による値を用いた (Table 2 参照)²⁾。

まず、時間 T における血中濃度すなわち目標とする血中濃度 $C_p T$ は次の式で表される。

$$C_p T = \frac{\text{Rinf}}{V_d \cdot K_e} (1 - e^{-K_e \cdot T})$$

$$\text{Rinf} = \frac{C_p T \cdot V_d \cdot K_e}{(1 - e^{-K_e \cdot T})}$$

ただし、

V_d : みかけの分布容積 [l]

K_e : 除去速度定数 [hr]

Rinf : 点滴静注速度 [mg/h]

Rinf : 点滴静注速度が初回負荷投与量に相当する。

2) 初回負荷投与量を 60 min で点滴静注投与し、投与終了後 1, 3, 6 時間に TDM を実施した。血中濃度測定値を片対数グラフにプロットし、その推移を one-compartment open model で解析した。 $C_{1\max}$, V_d , $t_{1/2}$, そして Cl を求めた。

$$V_d = \frac{\text{Rinf}}{K_e \cdot C_{1\max}} (1 - e^{-K_e \cdot T})$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$$

$$Cl = V_d \cdot K_e$$

ただし、

$C_{1\max}$: みかけの最高血中濃度 [μ g/ml]

$t_{1/2}$: 生物学的半減期 [hr]

Table 1. Clinical data of patients during concurrent netilmicin dosing

Patient no. (sex)	Age (yrs)	Weight (kg)	Creatinine (mg/dl)	Creatinine clearance (ml/min)	BUN (mg/dl)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	LDH (IU/l)	γ -GTP (mU/ml)	Diagnosis
1 (♂)	57	59.0	0.7	42.3	13	11	11	165	290	21	atypical mycobacteria
2 (♂)	57	63.5	0.8	37.0	17	13	7	163	225	12	bronchitis, pneumonia
3 (♂)	67	38.0	0.6	62.7	13	29	24	164	300	19	emphysema
4 (♂)	67	44.5	1.7	22.1	37	38	27	256	271	23	aspergillom ? ((1) old tbc, (2) arrhythmia, complex A-V block)
5 (♀)	54	51.0	0.5	49.0	13	17	8	112	232	20	bronchitis, pulmonary carcinoma
6 (♂)	38	52.5	0.7	20.6	16	38	68	245	259	44	suppurative disease of the lung
7 (♀)	56	49.5	0.4	64.8	10	25	7	170	289	30	pneumonia
8 (♂)	78	43.0	0.6	77.3	20	18	17	116	297	11	idiopathic interstitial pneumonia
9 (♀)	45	41.0	0.2	90.0	13	23	20	147	303	20	small cell carcinoma (oat cell type) T2N2Mo class III b. limited type SIADH, carcinomatous neuropathy.
10 (♂)	65	49.5	0.9	40.0	13	21	12	177	330	23	chronic bronchitis, hypertension

Table 2. Pharmacokinetic parameters of netilmicin*

Therapeutic range	
Peak	6-10 $\mu\text{g/ml}$
Trough	<2.0 $\mu\text{g/ml}$
Distribution volume (V_d)	0.25-0.28 l/kg
Biological half-life ($t_{1/2}$)	2-3.4 h

* : USP DI 6th Ed. (1986)

Cl : クリアランス [hr]

3) 薬物動態理論を用いて 2 回目以降の連続投与下の peak 値および trough 値の予測を行なった。

$$\text{predicted } C_{ss \max} = C_{1 \max} \cdot \frac{1}{(1 - e^{-K_e \cdot \tau})}$$

$$\text{predicted } C_{ss \min} = C_{ss \max} \cdot e^{-K_e \cdot (\tau - T)}$$

ただし,

 τ : 投与間隔 [h] $C_{ss \max}$: steady-state 時の最高血中濃度 [$\mu\text{g/ml}$] $C_{ss \min}$: steady-state 時の最低血中濃度 [$\mu\text{g/ml}$]この際, 維持投与量を蓄積係数 R

$$R = \frac{1}{1 - e^{-K_e \cdot \tau}}$$

の分だけ少なくして計算した。

これら予測 peak 値および trough 値を実測 peak 値

および trough 値と治療域をバック・グラウンドとして評価した。

4) 予測の偏りおよび精度の指標

Sawchuk-Zaske 法による netilmicin の投与計画における予測の評価は mean prediction error (ME), mean absolute prediction error (MAE) および root mean squared error (RMSE) で行なった³⁾。ME は予測の偏り, MAE は予測の正確さ, そして RMSE は予測のバラツキを示す。それぞれ, 以下の式により算出した。

$$ME = 1/n \sum (\text{予測値} - \text{実測値})$$

$$MAE = 1/n \sum |\text{予測値} - \text{実測値}|$$

$$RMSE = \sqrt{1/n \sum (\text{予測値} - \text{実測値})^2}$$

III. 結果

10 例の呼吸器感染症患者に対する netilmicin の治療薬物モニタリングにより得られた薬物動態学パラメータはそれぞれ, 生物学的半減期 ($t_{1/2}$): 2.54 ± 0.92 h (mean \pm SD). 除去速度定数 (K_e): 0.298 ± 0.093 h。みかけの分布容積 (V_d): 15.62 ± 2.72 (l) クリアランスは 5.04 ± 1.97 (l/h) であった。また初回静注負荷量は 98.0 ± 7.50 mg, 維持投与量 107.5 ± 17.8 mg, 投与間隔は 24 時間おきが 1 例, 12 時間おきが 9 例であった (Table 3 参照)。さらに予測血中濃度と実測血中濃度 (trough 値並び peak 値) の比較を Table 4 に, その相関関係を示す回帰直線を Fig. 1 に, trough の予測血中濃度ならば実測血中濃度はそれぞれ 0.33 ± 0.20 , 0.40 ± 0.22 ($\mu\text{g/ml}$), peak の予測血中濃度ならば実測血中

Table 3. Pharmacokinetic parameters of netilmicin

Patient no.	Test dose (mg)	$t_{1/2}$ (h)	K_e (h)	V_d (l)	Cl (l/h)	Maintenance dose (mg)	Dosing interval (h)
1	100	3.1	0.224	15.0	3.35	90	12
2	110	2.8	0.252	16.8	4.23	110	12
3	100	2.2	0.315	9.7	3.07	70	12
4	100	4.9	0.141	14.2	2.09	100	24
5	100	2.0	0.353	18.8	7.87	130	12
6	90	1.8	0.383	14.0	6.43	100	12
7	100	2.1	0.257	18.6	6.28	110	12
8	100	2.4	0.290	18.9	5.47	130	12
9	80	1.4	0.499	16.2	8.06	125	12
10	100	2.7	0.262	14.0	3.66	110	12
X	98.0	2.54	0.298	15.62	5.04	107.5	—
SD	7.5	0.92	0.093	2.72	1.97	17.8	—

Table 4. Predicted versus observed peak and trough serum netilmicin levels

Patient no.	Predicted trough ($\mu\text{g/ml}$)	Observed trough ($\mu\text{g/ml}$)	Predicted peak ($\mu\text{g/ml}$)	Observed peak ($\mu\text{g/ml}$)
1	0.51	0.35	6.00	7.40
2	0.38	0.49	6.90	8.70
3	0.20	0.31	7.23	8.52
4	0.27	0.81	6.86	8.68
5	0.50	0.50	6.00	6.80
6	0.10	0.14	6.00	7.74
7	0.15	0.63	6.02	6.16
8	0.25	0.34	6.16	6.05
9	0.03	0.06	6.09	6.66
10	0.64	0.40	6.89	7.86
X	0.303	0.403	6.415	7.457
SD	0.199	0.220	0.491	1.008

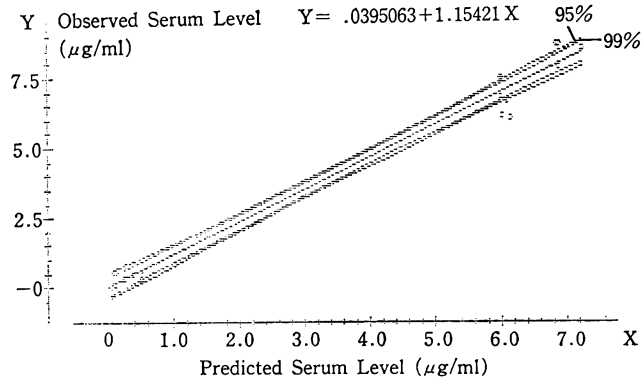


Fig. 1. Relationship between predicted versus observed peak and trough serum netilmicin levels

濃度はそれぞれ 6.41 ± 0.49 , 7.45 ± 1.00 ($\mu\text{g/ml}$)であった。予測血中濃度と実測血中濃度 (trough 並び peak) の相関関係を示す回帰直線は $y = 0.040 + 1.154x$ であり、相関係数は $r = 0.9912$ と良好であった。治療域と実測血中濃度は、実測血中濃度がほぼ治療域にあてはまり良好であった。

IV. 考 察

Aminoglycoside 系抗生物質は重篤なグラム陰性菌感染症に有効な薬物であることが知られているが、その治療域は狭く、治療域と毒性の発現域が近接しており临床上、汎用されながらも、その副作用である腎毒性、耳毒性が懸念されてきた。一方、重篤なグラム陰性菌感染症

に aminoglycoside 系抗生物質を用いるときには高い薬物濃度が必要とされ治療域以下では治療効果が期待できない^{4,5)}。長年、臨床家が持っていたこのジレンマに対して治療薬物モニタリング (therapeutic drug monitoring: TDM) を導入することによって、このジレンマに対して一つの解決策が明瞭になってきた。しかしながら治療薬物モニタリングを実施する際の投与計画法には、aminoglycoside 系抗生物質に限っていえば、CUTLER と ORME の方法⁶⁾、"rule of eight" に始まる predictive algorithm つまり患者の年齢、性、身長、体重そして腎機能に基づく推定患者パラメータに依存する方法⁷⁻¹⁰⁾から薬物動態学的解析をもとにした投与計画法 (本研究で

Table 5. Accuracy of Sawchuk-Zaske dosing method for netilmicin

	Trough	Peak
Mean Prediction Error (ME) ME=1/n Σ (pre-obs)	-0.010	-0.104
Mean Absolute Prediction Error (MAE) MAE=1/n Σ pre-obs	0.180	1.064
Root Mean Squared Error (RMSE) RMSE= $\sqrt{1/n \Sigma (\text{pre-obs})^2}$	0.253	1.231

実施された手法の Sawchuk-Zaske 法¹¹⁾、そして “population pharmacokinetic method”¹³⁻¹⁹⁾ が最近、注目されている。この手法は、患者群での “population parameters” つまり平均パラメータ、個体間変動、個体内変動および薬物動態値に影響を及ぼす諸因子の影響率を算出し、これらの値と Bayesian feedback 法を用いて血中濃度のルーチン・データ 1 点ないし 2 点から患者個人の薬物動態値を算出し投与計画を実施する手法である。これらの手法の中で “population pharmacokinetic method” が今後、aminoglycoside 系抗生物質の投与計画法の中で期待されるものであるが、大きな母集団のパラメータの集積が必要とされ、临床上に汎用されるに至っていない。これに対して Sawchuk-Zaske 法は初回静注負荷後、任意 3 点の血中濃度測定後、個人の薬物動態学的解析をもとに、peak および trough 血中濃度を予測する方法であり aminoglycoside 系抗生物質の治療薬物モニタリングを臨床に導入する手法としては、現在のところ最も妥当な手法と考えられる。今回、我々が実施した Sawchuk-Zaske 法による netilmicin の治療薬物モニタリングの結果、全体の予測値と実測値の間に良好な相関がみられた。予測の偏りおよび精度は trough 値、peak 値でそれぞれ ME (予測の偏り) は -0.010, -0.104 $\mu\text{g/ml}$, MAE (予測の正確さ) は 0.180, 1.064 $\mu\text{g/ml}$, RMSE (予測のパラッキ) は 0.253, 1.231 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 5 参照)。

Trough 値、peak 値における予測の偏りおよび精度はかなり良好であった。しかしながら peak 値に関してはやや外れる場合を経験した。これは、SAWCHUK-ZASKE¹⁹⁾ ら、によって指摘されていることであるが、初回静注負荷後、peak および trough 血中濃度を予測する場合 $t_{1/2}$ の 5 倍以上の時間が必要とされているが (一般に aminoglycoside 系抗生物質の血中濃度が定常状態になる時間)、予測する時間の設定をあまり長く考え、実施した場合、 K_e の変化もしくは、 $t_{1/2}$ の増大が考えられ

る。ここで明瞭にしなければならないのは Sawchuk-Zaske 法は shadow compartment (血流中の分画) における動態を制御することは可能であるが、deep compartment (組織中の分画) については制御はできない²⁰⁾。Aminoglycoside の薬物動態をトレースすると、 $t_{1/2}$ が 100 時間以上の最終相があり²¹⁾、deep compartment における計算上の蓄積量は剖検による組織標本中の濃度から算出した体内総量や aminoglycoside 投与中止後、長時間尿に排泄される量と一致する。それゆえ Sawchuk-Zaske 法のように shadow compartment のみを制御するレギュラーな投与計画法では腎不全時、腎透析時ならび cystic fibrosis の患者²²⁾などに aminoglycoside 投与し、治療薬物モニタリングを実施するときにはそれ以外の諸因子を考慮しなければならないと考える。しかしながら現実科学的な背景にたつて临床上 aminoglycoside を使用するにあたって少なくとも netilmicin については Sawchuk-Zaske 法によるそれが現在、最適なものと考えられる。また、今後これらのことを考慮し、なお临床上との関連を密にし netilmicin 投与時における治療薬物モニタリングの精度を向上させることは最大限の治療効果と最少限の副作用をもたらすものと考えられる。

文 献

- 1) WRIGHT J J: Synthesis of 1-N-ethylsisomicin. A broad-spectrum semisynthetic aminoglycoside antibiotic. J Chem Soc Chem Commun 6: 206~208, 1976
- 2) USP DI 6th Ed. Vol. I, 107~117, 1986
- 3) SEINER L B, BEAL S L: Some suggestions for measuring predictive performance. J Pharmacokinet Biopharm 9: 503~512, 1981
- 4) BRAZA M, LAUERMAN M: Why monitor serum levels of gentamicin?. Clin Pharmacokinet 3: 200~215, 1978
- 5) NOOONE P, PARSONS T M, PATTISON J R, SLACK R C B, GARFIELD-DAVIS D, HUGHES K:

- Experience in monitoring gentamicin therapy during treatment of serious gram-negative sepsis. *Br Med J* 16 : 477~481, 1974
- 6) CUTLER R E, ORME B M : Correlation of serum creatinine concentration and kanamycin half-life, therapeutic implications. *J Am Med Asso* 219 : 589~542, 1969
 - 7) CHAN R A, BENNER E J, HOEPPRICH P D : Gentamicin therapy in renal failure : A nomogram for dosage. *Ann Intern Med* 76 : 773~778, 1972
 - 8) CHURCHILL D N, MCNAMARA J A, BOWMER M I, AHMED M, GAULT M H : Predictability of serum gentamicin concentration in renal failure. *Cardio Med* 5 : 1307~1310, 1978
 - 9) HULL J H, SARUBBI F A : Gentamicin serum concentrations : Pharmacokinetic predictions. *Ann Intern Med* 85 : 183~189, 1976
 - 10) DETTLI L C : Drug dosage in patients with renal disease. *Clin Pharmacol Ther* 16 : 274~284, 1974
 - 11) CHROW M, DEGLIN J, HARRALSON A, BARTLETT R, QUINTILIANI R : Prediction of gentamicin serum levels using a one-compartment open liner pharmacokinetic model. *J Am Hos Pharm* 35 : 1078~1081, 1978
 - 12) SAWCHUK R J, ZASKE D E, CIPOLLE R J, WARGIN W A, STRATE R G : Kinetic model for gentamicin dosing with the use of individual patient parameters. *Clin Pharmacol Ther* 21 : 362~369, 1977
 - 13) SHEINER L B : The population approach to pharmacokinetic data analysis methods. *Drug Metab Rev* 15 (1 & 2) : 153~171, 1984
 - 14) LINDSTROM F T, BIRKES D S : Estimation of population pharmacokinetic parameters using destructively obtained experimental data : A simulation study of the one-compartment open model. *Drug Metab Rev* 15 (1 & 2) : 195~264, 1984
 - 15) STEIMER JEAN-LOUIS, MALLET A, GOMMARD JEAN-LOUIS, BOISVIEUX JEAN-FRANCOIS : Alternative approaches to estimation of population pharmacokinetic parameters : Comparison with the nonlinear Mixed-effect Model. *Drug Metab Rev* 15 (1 & 2) : 265~292, 1984
 - 16) SHINER L B, GRASELA T H : Experience with NONMEM : Analysis of routine phenitoin clinical pharmacokinetic data. *Drug Metab Rev* 15 (1 & 2) : 293~303, 1984
 - 17) BARTON M E, CHOW S S, PLATT D R, DAY R B, BRATER D C, VASKO M R : Accuracy of Bayesian and Sawchuk-Zaske dosing method for gentamicin. *Clin Pharm* 5 : 143~149, 1986
 - 18) PERLIN E, PECK C C, NICHOLS A I : An aminoglycoside dosing program using an algorithm. U.S. Government Work (Proceedings of the IEEE Fifth Annual Symposium on Computer Applications in Medical Care. Washington, D.C.) 610~613, 1981
 - 19) ZASKE D E, CIPOLLE R J, STRATE R J : Gentamicin dosage requirements ; wide interpatient variations in 242 surgery patients with normal renal function. *Surgery* 87 : 164~169, 1980
 - 20) KALOYANIDES G J, PASTRIZA-MUNOZ E : Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kid Intern* 18 : 571~582, 1980
 - 21) LASKIN O L, LONGSTRETH J A, SMITH D R, LIEMAN P S : Netilmicin and gentamicin multidoses kinetics in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther* 34 : 644~650, 1983
 - 22) HORNER G W, STEMPEL D A : Tobramycin elimination rate change from first to later doses in older cystic fibrosis patients. *Drug Intell Clin Pharm* 21 : 276~278, 1978

THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF NETILMICIN BY THE SAWCHUK-ZASKE METHOD IN 10 PATIENTS WITH RESPIRATORY INFECTION

HARUICHI KOHNO, NORIKO MATSUO, NOBUTSUGU YOSHINO
and ARIYOSHI KONDO

Pharmaceutical and Pulmonary Divisions, National Sanatorium,
Nishi-niigata Hospital, Masago, 1-14-1 Niigata 950-21, Japan

Multiple-infusion dosing strategies for netilmicin were established for 10 patients using the Sawchuk-Zaske method (individually calculated values of elimination kinetic parameters). A test dose of netilmicin was administered to each patient by constant-rate infusion, usually over a 60-min period.

Serum was drawn at 1, 3 and 6 hours of the postinfusion phase. All samples were immediately analyzed for netilmicin by a fluorescence polarization immunoassay (FPIA).

The serum level-time data from the postinfusion phase were fitted to a single exponential term using linear regression analysis. Serum level-time data obtained after single infusion were used to determine the patient's netilmicin half-life (mean \pm SD, 2.54 \pm 0.92 h) and distribution volume (mean \pm SD, 15.62 \pm 2.72 h). The mean total body clearance was 5.04 \pm 1.97 l/h and the mean maximum serum level was 7.46 \pm 1.00 μ g/ml. The trough level was 0.40 \pm 0.22 μ g/ml. Dosing intervals and the infusion rate were calculated based on each patient's kinetic parameters and the desired steady-state peaks and troughs predicted using a one-compartment pharmacokinetic model. The follow-up steady-state peak and trough levels were similarly measured. All peaks and troughs were within the therapeutic range. No patients suffered side effects.

The mean error (ME), mean absolute error (MAE) and root mean squared error (RMSE) served as measures of accuracy and precision. The ME, MAE and RMSE of peaks and troughs were -0.010, 0.180, 0.253 μ g/ml, respectively. The Sawchuk-Zaske method proved to be simple and accurate in calculating routine netilmicin dosage adjustments.