

## 塩酸バンコマイシン点滴静注時の臨床第 I 相試験

中 島 光 好

浜松医科大学薬理学教室\*

片 桐 謙

塩野義製薬株式会社臨床薬理研究所

現：鷺洲クリニック

尾 熊 隆 嘉

塩野義製薬株式会社研究所

(平成 3 年 9 月 3 日受付・平成 3 年 11 月 19 日受理)

塩酸バンコマイシンを健康成人男子に点滴静注し、安全性と体内動態を検討した。同一の 6 例に本剤 0.5 g および 1.0 g の単回投与試験を行い、安全性を確認した後、別の 6 例に本剤 1 回 1.0 g, 1 日 2 回, 5 日間 (計 9 回) の反復投与試験を行った。その結果、自覚症状、理学的検査および各種臨床検査において、1.0 g 単回投与時に顔面紅潮 1 例と一過性の心拍数増加が 1 例みられた以外特記すべき異常や変動は認められなかった。血中ヒスタミン濃度は、単回投与および反復投与試験において変動は認められなかった。反復投与試験で検討した、腸内細菌叢は好気性菌および嫌気性菌いずれも著明な変化は認められなかった。単回投与 0.5 g および 1.0 g の平均血漿中濃度の  $C_{max}$  はそれぞれ 32.0  $\mu\text{g/ml}$ , 49.5  $\mu\text{g/ml}$  と投与量に比例し、消失パターンはほぼ同じであり  $\beta$  相の平均半減期はそれぞれ 4.3 時間, 5.2 時間であった。投与後 72 時間までの尿中回収率は単回投与 0.5 g および 1.0 g はそれぞれ 90.7%, 90.9% であり、尿中排泄パターンはほぼ一致していた。反復投与試験における平均血漿中濃度の  $C_{max}$  は 1 投目, 3 投目, 5 投目および 9 投目それぞれ 40.5  $\mu\text{g/ml}$ , 44.9  $\mu\text{g/ml}$ , 47.6  $\mu\text{g/ml}$ , 50.6  $\mu\text{g/ml}$  であった。1 投目, 9 投目それぞれのデータより求めた速度論的パラメータにおいて有意差は認められず、線形性が示唆された。1 日投与量に対する 24 時間の尿中回収率は、初日が 72.4% と若干低値であったが、2 日目以降はほぼ 90% で、全回収率も約 90% であった。腎クリアランスは初回、最終投与でそれぞれ 114 ml/min, 121 ml/min とほぼ一致しており、反復投与による腎排泄への影響はみられなかった。0.5 g, 1.0 g 単回投与において、本剤の体内動態は線形であり、反復投与においても線形性は保たれていることが示された。血清蛋白結合率は  $34.3 \pm 3.6\%$  であり、反復投与においても変動しなかった。

**Key words:** vancomycin, phase I study

塩酸バンコマイシンは *Streptomyces orientalis* から分離されたグリコペプチド系抗生物質である。

構造式は Fig. 1 のごとくであり、好気性および嫌気性のグラム陽性菌に抗菌力を示し、その作用は殺菌的である。また、*in vitro* 試験においては、本剤に対する細菌の耐性化は低く<sup>1-4)</sup>、さらに他抗生物質と交差耐性を示さない<sup>5-7)</sup>。特に最近治療上問題となっている多剤耐性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対してすぐれた抗菌力を有する<sup>8-10)</sup>。

本剤は Eli Lilly 社により開発され、米国においては 1958 年「グラム陽性菌による感染症」に対して静脈内投与が承認され、さらに 1960 年「黄色ブドウ球菌性大腸炎」、1980 年「クロストリジウム・ディフィシルによる偽膜性大腸炎」に対して経口投与が承認されている。また、アメリカ、イギリス、フランス、ドイツをはじめ世界 100 か国以上で静脈内投与が承認され、グラム陽性菌特に MRSA 感染症に対する治療薬として汎用されている。

日本においては、1981 年「骨髓移植時の消化管内殺菌」、

\* 静岡県浜松市半田町 2600

1986 年「クロストリジウム・ディフィシルによる偽膜性大腸炎」に対して経口投与が承認されているが、静脈内投与の開発は未着手のままであった。近年、我が国においても MRSA による感染症が各地で報告されるようになり、そ

の治療が困難であることから本剤の点滴静注用製剤を期待する声が大きくなりつつある。

今回我々は、点滴静注における本剤 0.5 g, 1.0 g 単回投与と 1 回 1.0 g 1 日 2 回 5 日間の反復投与での、ヒトにおける安全性と薬物速度論的な検討を行ったので報告する。

## I. 試験方法

### 1. 被験者

被験者は Table 1 に示した健康成人男子合計 12 例であり、年齢は 24~48 歳、体重は 48~82 kg、身長は 161~178 cm に分布していた。

被験者は、いずれも医師による診察および血液一般検査、血液生化学検査、尿検査、聴力検査およびリンパ球刺激試験にもとづき、本試験に適すると判断された。

試験に先立ち、被験者には薬剤の種類、薬理作用、副作用および試験の意義内容などについて十分な説明をしたのち、文書にて同意を得た。これら被験者は本人の自由意志により、いつでも試験を辞退できることが保証された。

### 2. 試験薬剤

試験薬剤は Eli Lilly 社から輸入した塩酸バンコマイシン 0.5 g (力価) バイアル (ロット No. CAM 01) を用いた。投与前の製剤試験では含量は 104.9% (力価) であった。

### 3. 投与方法・投与量

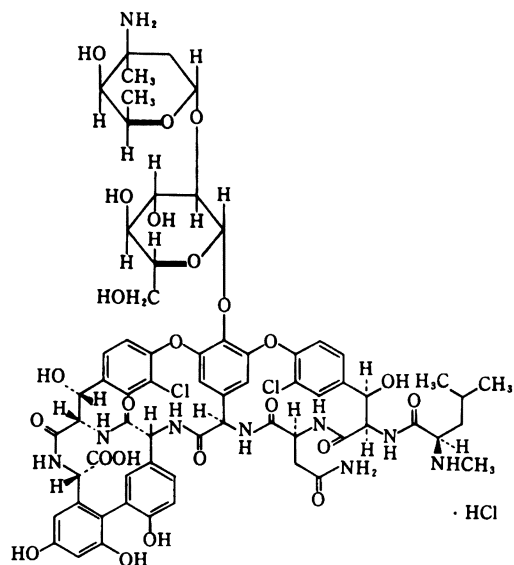


Fig. 1. Structure of vancomycin hydrochloride.

Table 1. Volunteers for the study on vancomycin

| Study  | Dose (g/t)                                                     | Subject | Sex | Age (Y) | Weight (kg) | Height (cm) |
|--------|----------------------------------------------------------------|---------|-----|---------|-------------|-------------|
| Single | 0.5 g, 1 g (1 h)                                               | 1       | M   | 36      | 59          | 171         |
|        |                                                                | 2       | M   | 47      | 65          | 164         |
|        |                                                                | 3       | M   | 35      | 63          | 175         |
|        |                                                                | 4       | M   | 25      | 54          | 172         |
|        |                                                                | 5       | M   | 33      | 48          | 161         |
|        |                                                                | 6       | M   | 47      | 82          | 178         |
|        |                                                                | Mean    |     | 37      | 62          | 170         |
|        |                                                                | SD      |     | 9       | 12          | 7           |
| Repeat | 1 g/time (1.5 h)<br>×2 times/day<br>×5 days<br>(total 9 times) | 7       | M   | 31      | 65          | 179         |
|        |                                                                | 8       | M   | 34      | 79          | 176         |
|        |                                                                | 9       | M   | 24      | 62          | 168         |
|        |                                                                | 10      | M   | 26      | 71          | 173         |
|        |                                                                | 11      | M   | 39      | 72          | 165         |
|        |                                                                | 12      | M   | 48      | 56          | 164         |
|        |                                                                | Mean    |     | 34      | 68          | 171         |
|        |                                                                | SD      |     | 9       | 8           | 6           |

欧米における腎機能正常な成人に対する通常の用法・用量が「1日投与量を2gとし、これを分割して1回0.5g6時間ごとに投与するか、1.0gを12時間ごとに投与する。」であることから、初回投与量を0.5gと設定した。

試験はTable 1に示す単回投与試験の2ステップと反復投与試験に分けて実施した。単回投与試験は6例の同一被験者で、安全性を確認しながら投与量を0.5gから1.0gと増量した。各試験の休薬期間は1週間とした。単回投与試験で安全性が確認された後、別の6例で1日2.0g(分2)の5日間反復投与試験を行った。

投与方法は、塩酸バンコマイシン0.5gパイアルに注射用蒸留水10mlを加えて溶解し、単回投与試験では生理食塩液にて1g/300mlの割合で希釈して60分で、反復投与試験では1g/250mlの割合で希釈して90分で点滴静注した。

4. 試験スケジュール

各試験における点滴静注、採血、採尿、採糞および各種検査は、単回投与試験ではFig. 2、反復投与試験ではFig. 3のスケジュールに従って行った。

なお、単回投与試験では本剤の体内動態への影響を考慮して各試験前日の夕食は同一食とし、試験前日の午後11時以降投薬終了後4時間までの摂食・摂水は禁止した。その他は自由摂食・摂水(コーヒー、紅茶、

酒類は禁止)とした。

反復投与試験は投与前日夕食より試験終了後までは統一食にするとともに毎日の食事時間を一定にし、12時間毎に点滴静注を行った。なお、血中濃度測定を実施する初回、3回目、5回目、および9回目(最終回)では投与後4時間までの摂食・摂水は禁止し、その他は自由摂食・摂水とした。

5. 忍容性試験方法

医師の診察により、被験者の自覚症状、アレルギー症状および排便状況を調査し、Table 2に示した各種理学的検査、臨床検査をFigs. 2、3のスケジュールに従い実施し、忍容性を確認した。

6. 血漿中および尿中濃度測定法

血漿中および尿中濃度測定用検体はFigs. 2、3のスケジュールに従い採取した。血液試料は、採血後ただちにヘパリンを含むチューブに移し、冷却遠心分離して血漿を分取した後、ただちに凍結させ、尿試料は尿量を測定した後、その一部をただちに凍結させ、測定時まで-20℃以下で凍結保存した。

濃度測定は、血漿中、尿中濃度ともbioassay法で実施した。Bioassay法は木村ら<sup>11)</sup>の方法に従い、*Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌とし、普通寒天培地にクエン酸Naを1%加えた培地を用い、接種菌量1×10<sup>6</sup>CFU/mlとする帯培養法により行った。希釈溶液としては、血漿中濃度の測定にはコンセーラを

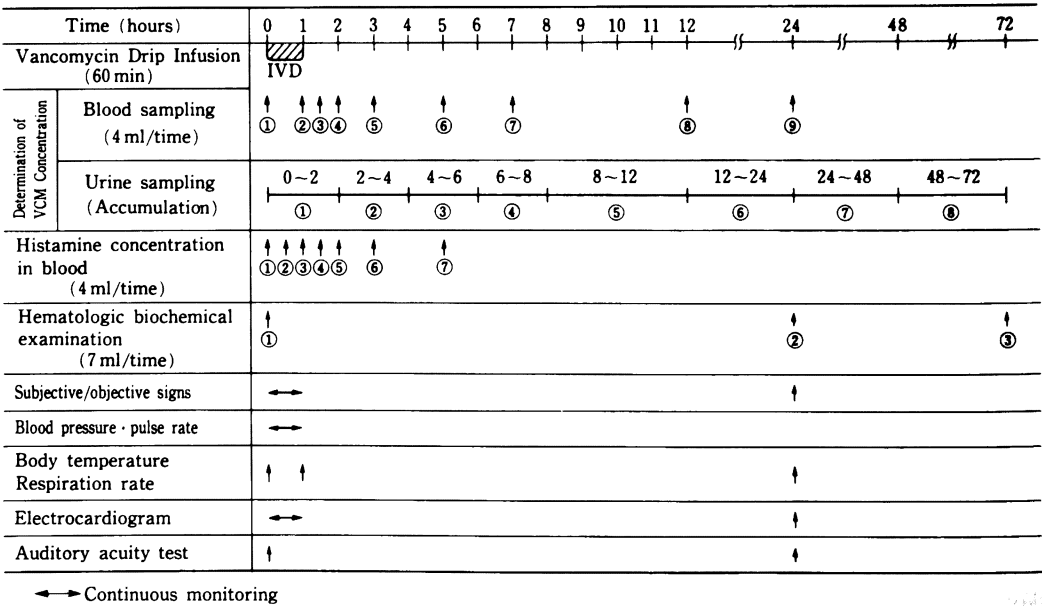


Fig. 2. Test schedule of single administration.

| Time (day)                                     |                                 | -2 | -1 | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|------------------------------------------------|---------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|----|----|----|
| Vancomycin Drip Infusion (90 mins)             |                                 |    |    | ①② | ③④ | ⑤⑥ | ⑦⑧ | ⑨  |   |   |   |   |    |    |    |
| Determination of VCM Concentration             | Blood sampling*                 |    |    | ①  | ②  | ③  |    | ④  |   |   |   |   |    |    |    |
|                                                | Urine sampling** (Accumulation) |    |    | ①② | ③  | ④  | ⑤  | ⑥  |   |   |   |   |    |    |    |
| Histamine concentration*** in blood            |                                 |    |    | ①  |    |    |    | ②  |   |   |   |   |    |    |    |
| Protein binding rate**** (2 ml × 2 vials/time) |                                 |    |    | ①  |    |    |    | ②  |   |   |   |   |    |    |    |
| Feces examination (Intestinal Flora)           |                                 |    | ①  |    | ②  |    |    | ③  |   |   |   |   |    |    | ④  |
| Hematologic · biochemical examination          |                                 |    |    | ①  |    |    |    | ②  |   |   |   |   |    |    | ③  |
| Subjective/objective signs                     |                                 |    |    | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ |   |   |   |   |    |    |    |
| Blood pressure · pulse rate*****               |                                 |    |    | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ |   |   |   |   |    |    |    |
| Body temperature                               |                                 |    |    | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ |   |   |   |   |    |    |    |
| Respiration rate                               |                                 |    |    | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ |   |   |   |   |    |    |    |
| Electrocardiogram                              |                                 |    |    | ↑  |    |    |    | ↑  |   |   |   |   |    |    |    |
| Auditory acuity test                           |                                 |    |    | ↑  |    |    |    | ↑  |   |   |   |   |    |    |    |

\*→ ①: Up to 12h ②-③: Just before admin., after 1h, 2h ④: Same as single admin.  
 \*\*→ ①: Up to 12h ②: 0~12h accumulated urine ③-⑤: 0~24h accumulated urine ④: Same as single admin.  
 \*\*\*→ ①, ②: Same as single admin.  
 \*\*\*\*→ ①, ②: At the completion of drip infusion, after 4h,  
 \*\*\*\*\*→ Continuous monitoring as in single administration

Fig. 3. Test schedule of multiple administration.

用い、尿中濃度の測定には 0.1 M phosphate buffer (pH 7) を用いた。

この他に、血中濃度は TDX アナライザー®を用いて TDX-バンコマイシン「アボット」キット®にて測定する蛍光偏光免疫測定法 (FPIA 法) でも測定した。

#### 7. 薬物速度論的解析

血漿中バンコマイシン濃度推移の解析は NONLIN プログラム<sup>12)</sup>を用い最小 2 乗法による two compartment model へのあてはめとして行った。

反復投与試験に関しては、初回投与時および最終投与時のデータについて、それぞれ解析を行った。

求めた速度論的パラメータ [compartment 1 から compartment 2 への移行速度定数 ( $k_{12}$ ), compartment 2 から compartment 1 への移行速度定数 ( $k_{21}$ ), compartment 1 から消失速度定数 ( $k_{10}$ ), 分布容積 ( $V_c$ )] より消失相での半減期 [ $t_{1/2}(\beta)$ ], 血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC), トータルクリアランス (CLtotal), および腎クリアランス (CLrenal) をそれぞれ以下の式により算出した。

$$t_{1/2}(\beta) = \ln 2 / \beta$$

$$AUC = \text{Dose} / k_{10} \cdot V_c$$

$$CL_{\text{total}} = \frac{\text{Dose}}{AUC}$$

$$CL_{\text{renal}} = \frac{6 \sim 8 \text{ 時間尿中回収量}}{7 \text{ 時間後の血漿中濃度}}$$

ここで  $\beta$  は消失相での消失速度定数。

速度論的パラメータの有意差の検定は paired-t 検定にて行った。

また、反復投与試験の初回投与時のパラメータより、反復投与時の血漿中濃度を simulate とし、実測値との比較を行った。

#### 8. 血清蛋白結合率

反復投与試験で Fig. 3 のスケジュールに従い、採取した血液を遠心分離して血清を分取し、その上清について 37°C で限外ろ過を行い、ろ液を採取した。

血清中濃度 (A) とろ液濃度 (B) を FPIA 法により測定し、次式により血清蛋白結合率を算出した。

$$\text{血清蛋白結合率 (\%)} = \frac{(A) - (B)}{(A)} \times 100$$

#### 9. 血中ヒスタミン濃度の測定

血中ヒスタミン濃度測定用検体は Figs. 2, 3 のスケジュールに従い採取し、血漿および全血中ヒスタミン濃度を高速液体クロマトグラフィー法 (HPLC) で測定した。測定法の概略を Fig. 4 に示した。

#### 10. 腸内細菌叢検査法

糞便を Fig. 3 のスケジュールに従い嫌気ポーター

Table 2. Test items

|                                 |                    |                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Subjective/Objective symptoms   |                    | Inquiry auscultation and percussion, palpation                                                                                                                                                                                |
| Physical examination            |                    | Blood pressure, pulse rate, respiratory rate, body temperature, electrocardiogram, auditory acuity test                                                                                                                       |
| Clinical Laboratory Examination | Hematology         | RBC count, WBC count, hemoglobin concentration, hematocrit values, MCV, MCH, MCHC, platelet count, differential WBC count, reticulocyte count                                                                                 |
|                                 | Blood biochemistry | Glucose, total cholesterol, triglycerides, total protein, A/G, protein fractionation, uric acid, BUN, creatinine, $\beta_2$ MG, NAG, total bilirubin, GOT, GPT, $\gamma$ -GTP, LDH, ALP, LAP, aldorase, CPK, Na, K, Cl, Ca, P |
|                                 | Urinalysis         | Appearance, specific gravity, sediments, albumin, qualitative tests (pH, glucose, protein, occult blood, ketone bodies, bilirubin, urobilinogen), NAG, $\beta_2$ MG, $\alpha_1$ MG,                                           |
|                                 | Feces examination  | Intestinal bacterial flora* on days 1, 3, 5 and 12                                                                                                                                                                            |
| Pharmacokinetics                |                    | Vancomycin concentration in serum and urine                                                                                                                                                                                   |
| Others                          |                    | Histamine concentration in plasma and whole blood, protein binding rate,* CCR, lymphocyte stimulation test                                                                                                                    |

\*Examination only in multiple administration test

|                                                                             |                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Whole Blood 0.5ml                                                           | Plasma 0.5ml                         |
| Add 0.7 ml of distilled water and 0.3 ml of 1.2 N-Perchloric Acid           | Add 0.15 ml of 1.2 N-Perchloric acid |
| Centrifuge and filtrate                                                     |                                      |
| Supernatant (or standard solution*)—50 $\mu$ l                              |                                      |
| Add 180 $\mu$ l of reaction buffer** and 5 $\mu$ l of 0.2% o-phthalaldehyde |                                      |
| Inject 50 $\mu$ l (or 100 $\mu$ l) into HPLC                                |                                      |

\* 0.2 N-Perchloric acid containing 5  $\mu$ M of histamine

\*\* Reaction buffer was prepared by mixing 5 ml of borate buffer, 5 ml of methanol, 0.375 ml of 1 N-NaOH and 0.1 ml of 0.5% (v/v) 2-mercaptoethanol in methanol (pH of borate buffer (0.05 M sodium borate) was adjusted to pH 10 with 5 M-NaOH).

Fig. 4. Determination procedure of histamine in blood as the o-phthalaldehyde derivative by High-performance liquid chromatography.

に採取し、好気性および嫌気性菌の培養・同定を行った。

使用培地および培養法は上野ら<sup>13)</sup>の方法に準じて

実施した。すなわち、好気性菌検出培地としては、非選択培地に血液寒天培地、BTB培地（日水製薬）を、選択培地には MacConkey 培地（栄研化学）、DHL 培地（栄研化学）、NAC 培地（栄研化学）、PEA アザイド培地（栄研化学）、MS 培地（日水製薬）、EF 培地（日水製薬）および GS 培地（栄研化学）を用いた。嫌気性菌検出培地としては、非選択培地に EG 培地（栄研化学）および BL 培地（栄研化学）を、選択培地には ES 培地（自製）、BS 培地（自製）、NBGT 培地（自製）、変法 FM 培地（日水製薬）、BHK 培地（極東製薬）、PEA 培地（栄研化学）および CW 培地（日水製薬）を用いた。

嫌気ポーターに採取された糞便を嫌気条件下で 1 g 宛て計り、上野ら<sup>14)</sup>の希釈液を用いて 10 倍希釈法で  $10^{-7}$  倍まで希釈した。各濃度の希釈液を好気性菌検出培地には 0.5 ml、嫌気性菌検出培地には 0.02 ml を、それぞれの寒天平板に塗抹した。好気性菌検出用平板は 37°C で 24~48 時間、嫌気性菌検出用平板は CO<sub>2</sub> ガス置換した Steel wool 嫌気培養法で 48~72 時間培養した。

平板培地上に生育した各種細菌は菌形、グラム染色

性、コロニーの形態上の特徴、好気性条件下における発育試験および各種の生化学的性状試験により同定した。好気性菌の生化学的性状試験は、市販の簡易同定キットを併用して行った。また糞便 1 g 中の菌数は平板培地上のコロニー数に希釈率を乗じて算出し、 $10^2$  CFU/g 以上を有意な菌数とした。

II. 試験成績

1. 忍容性

1) 一般症状、理学的検査

0.5 g 単回投与において自他覚症状および理学的検査に異常は認められなかった。

1.0 g 単回投与において自他覚症状として薬剤投与中に顔面紅潮 1 例と一過性の心拍数増加が 1 例に認められた。いずれも症状は軽度であり、薬剤投与は継続、完了した。

顔面紅潮の 1 例は、点滴開始 30 分後より顔面がやや紅潮して何となくかゆくてほてっている感じがし、この感じは点滴中持続したが点滴終了後軽快し、終了 30 分後には消失した。

心拍数増加の 1 例は点滴開始 10 分後突然心拍数が増加し最高 106/分 にまで達したが 1~2 分後には正常 (50~60/分) に回復した。この際の血圧値は測定できなかったが心電図に異常は見られなかった。さらに、

口渇、手足の冷感を訴え顔面はやや蒼白となったが、数分で正常に復したので本人の同意により点滴は継続した。

その他の自他覚症状および理学的検査に異常は認められなかった。

反復投与では試験期間中、自覚的異常を訴えるものもなく、他覚的症狀および理学的検査にも異常は認められなかった。

2) 臨床検査

単回投与試験および反復投与試験の臨床検査成績について本剤に起因すると思われる異常は認められなかった。

3) 血中ヒスタミン濃度

血漿中および全血中ヒスタミン濃度は単回投与試験および反復投与試験いずれにおいても、変動は認められなかった。反復投与時のヒスタミン濃度を Tables 3, 4 に示した。

4) 腸内細菌叢

反復投与試験において実施した本剤投与前、投与 3 日後、投与 5 日後 (終了時) および投与終了後 1 週目の腸内細菌叢の変化を Fig. 5 に示した。

好気性菌および嫌気性菌ともに本剤投与による著明な変化は認められなかった。

Table 3. Histamine concentrations of blood after first intravenous infusion of multiple dose of vancomycin 1 g over 1.5 h

| Subject     |      | Histamine concentration (nmol/ml)<br>after administration of vancomycin (h) |        |       |       |       |       |       |       |
|-------------|------|-----------------------------------------------------------------------------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|             |      | No.                                                                         | before | -1.0  | -0.5  | 0     | 0.5   | 1.0   | 2.0   |
| Whole blood | 1    | 0.55                                                                        | 0.44   | 0.46  | 0.49  | 0.52  | 0.46  | 0.46  | 0.44  |
|             | 2    | 0.50                                                                        | 0.53   | 0.46  | 0.45  | 0.47  | 0.42  | 0.48  | 0.48  |
|             | 3    | 0.52                                                                        | 0.64   | 0.72  | 0.65  | 0.45  | 0.61  | 0.58  | 0.53  |
|             | 4    | 0.80                                                                        | 1.17   | 0.86  | 0.85  | 0.83  | 0.80  | 0.76  | 0.80  |
|             | 5    | 0.39                                                                        | 0.36   | 0.38  | 0.34  | 0.36  | 0.37  | 0.34  | 0.35  |
|             | 6    | 0.78                                                                        | 0.76   | 0.73  | 0.73  | 0.77  | 0.78  | 0.86  | 0.74  |
|             | Mean | 0.59                                                                        | 0.65   | 0.60  | 0.59  | 0.57  | 0.57  | 0.58  | 0.56  |
|             | SE   | 0.067                                                                       | 0.119  | 0.079 | 0.078 | 0.077 | 0.076 | 0.080 | 0.072 |
| Plasma      | 1    | 0.047                                                                       | 0.041  | 0.042 | 0.044 | 0.043 | 0.044 | 0.037 | 0.040 |
|             | 2    | 0.047                                                                       | 0.047  | 0.047 | 0.045 | 0.044 | 0.045 | 0.041 | 0.046 |
|             | 3    | 0.045                                                                       | 0.042  | 0.040 | 0.045 | 0.041 | 0.037 | 0.038 | 0.036 |
|             | 4    | 0.045                                                                       | 0.044  | 0.047 | 0.040 | 0.044 | 0.043 | 0.045 | 0.042 |
|             | 5    | 0.034                                                                       | 0.035  | 0.036 | 0.035 | 0.033 | 0.029 | 0.029 | 0.034 |
|             | 6    | 0.046                                                                       | 0.044  | 0.054 | 0.045 | 0.041 | 0.045 | 0.044 | 0.044 |
|             | Mean | 0.044                                                                       | 0.042  | 0.044 | 0.042 | 0.041 | 0.041 | 0.039 | 0.040 |
|             | SE   | 0.002                                                                       | 0.002  | 0.003 | 0.002 | 0.002 | 0.003 | 0.002 | 0.002 |

Table 4. Histamine concentrations of blood after ninth intravenous infusion of multiple dose of vancomycin 1 g over 1.5 h

| Subject     |      | Histamine concentration (nmol/ml)      |       |       |       |       |       |       |       |
|-------------|------|----------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|             |      | after administration of vancomycin (h) |       |       |       |       |       |       |       |
| No.         |      | before                                 | -1.0  | -0.5  | 0     | 0.5   | 1.0   | 2.0   | 4.0   |
| Whole blood | 1    | 0.46                                   | 0.40  | 0.38  | 0.44  | 0.46  | 0.42  | 0.40  | 0.39  |
|             | 2    | 0.31                                   | 0.32  | 0.35  | 0.35  | 0.31  | 0.33  | 0.33  | 0.40  |
|             | 3    | 0.70                                   | 0.67  | 0.80  | 0.57  | 0.56  | 0.61  | 0.69  | 0.65  |
|             | 4    | 0.87                                   | 0.87  | 0.78  | 0.81  | 0.87  | 0.82  | 0.97  | 0.88  |
|             | 5    | 0.48                                   | 0.46  | 0.46  | 0.39  | 0.62  | 0.44  | 0.40  | 0.37  |
|             | 6    | 1.03                                   | 0.81  | 0.82  | 0.82  | 1.11  | 0.95  | 0.90  | 0.84  |
|             | Mean | 0.64                                   | 0.59  | 0.60  | 0.56  | 0.66  | 0.60  | 0.62  | 0.59  |
|             | SE   | 0.112                                  | 0.093 | 0.092 | 0.085 | 0.118 | 0.100 | 0.114 | 0.096 |
| Plasma      | 1    | 0.038                                  | 0.035 | 0.035 | 0.037 | 0.035 | 0.030 | 0.033 | 0.034 |
|             | 2    | 0.028                                  | 0.033 | 0.033 | 0.033 | 0.030 | 0.035 | 0.031 | 0.031 |
|             | 3    | 0.037                                  | 0.038 | 0.040 | 0.038 | 0.037 | 0.042 | 0.036 | 0.038 |
|             | 4    | 0.050                                  | 0.048 | 0.050 | 0.047 | 0.043 | 0.046 | 0.051 | 0.050 |
|             | 5    | 0.041                                  | 0.049 | 0.049 | 0.040 | 0.043 | 0.042 | 0.044 | 0.045 |
|             | 6    | 0.056                                  | 0.042 | 0.048 | 0.044 | 0.046 | 0.046 | 0.046 | 0.056 |
|             | Mean | 0.042                                  | 0.041 | 0.043 | 0.040 | 0.039 | 0.040 | 0.040 | 0.042 |
|             | SE   | 0.004                                  | 0.003 | 0.003 | 0.002 | 0.002 | 0.003 | 0.003 | 0.004 |

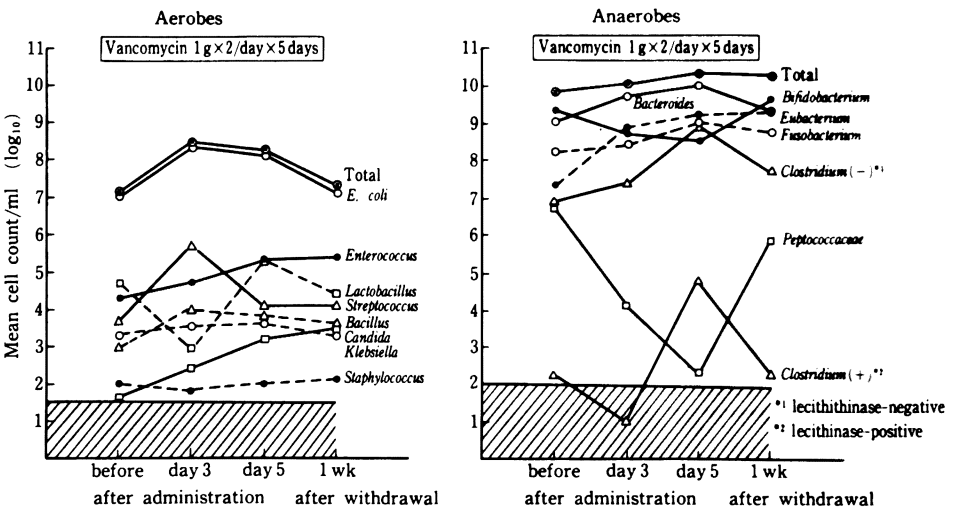


Fig. 5. Mean changes in intestinal bacterial flora in feces following vancomycin multiple-administration (n=6).

また、糞中10<sup>5</sup>CFU/g程度の *Clostridium difficile* が投与終了時6名中1名、終了1週後3名に認められたが、下痢等の症状はみられなかった。

2. バンコマイシンの体内動態

血漿中バンコマイシン濃度の bioassay 法と FPIA

法の相関は、Fig. 6 のごとく  $Y=1.046 X+1.67$  で示され、相関係数  $r=0.983$  とよく一致していた。このことから、以後の血漿中濃度成績は bioassay の結果で示した。

1) 単回投与試験

① 血漿中濃度

0.5 g, 1.0 g を 60 分で点滴静注した時の血漿中濃度を Tables 5, 6 に, 6 名の平均血漿中濃度および

その Simulation curve を Fig. 7 に, 解析により求められたパラメータを Tables 7, 8 に示す。

0.5 g, 1.0 g 投与時の  $C_{max}$  はそれぞれ  $23.0 \pm 4.0$

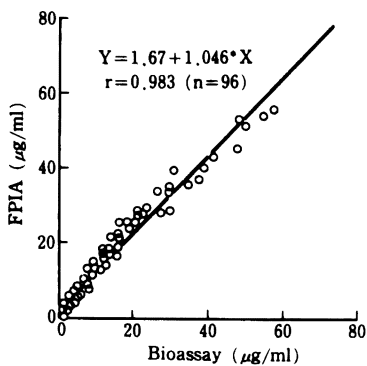


Fig. 6. Relationship between vancomycin serum concentrations determined by bioassay and fluorescence polarization immunoassay (FPIA).

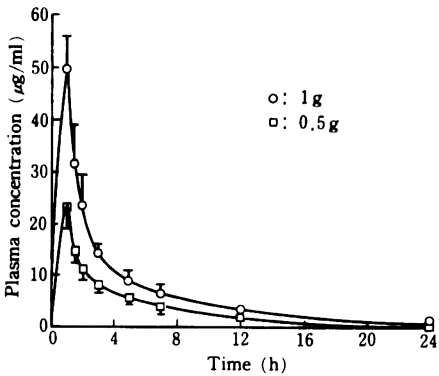


Fig. 7. Mean plasma concentrations of vancomycin and the fitted curves in volunteers following an intravenous infusion of 0.5 g and 1 g over 1 h (bioassay).

Table 5. Plasma concentrations of vancomycin following 0.5 g single intravenous infusion over 1 h

| Subject No. | Plasma concentrations (µg/ml) at time (h) after adm. |      |      |      |      |     |     |      |      |
|-------------|------------------------------------------------------|------|------|------|------|-----|-----|------|------|
|             | before                                               | 0.0  | 0.5  | 1.0  | 2.0  | 4.0 | 6.0 | 11.0 | 23.0 |
| 1           | 0.0                                                  | 21.0 | 15.0 | 10.8 | 7.4  | 4.6 | 2.9 | 1.5  | 0.6  |
| 2           | 0.0                                                  | 23.2 | 13.2 | 10.7 | 7.6  | 6.3 | 4.3 | 2.3  | 0.7  |
| 3           | 0.0                                                  | 20.4 | 12.2 | 11.0 | 7.8  | 5.1 | 3.0 | 1.5  | 0.0  |
| 4           | 0.0                                                  | 22.4 | 14.8 | 10.9 | 7.7  | 6.0 | 3.6 | 1.6  | 0.0  |
| 5           | 0.0                                                  | 30.7 | 18.5 | 15.5 | 10.0 | 7.1 | 5.4 | 2.9  | 1.0  |
| 6           | 0.0                                                  | 20.0 | 12.4 | 9.3  | 6.8  | 4.4 | 2.9 | 1.9  | 0.0  |
| Mean        | 0.0                                                  | 23.0 | 14.4 | 11.4 | 7.9  | 5.6 | 3.7 | 1.9  | 0.4  |
| SD          | 0.0                                                  | 4.0  | 2.3  | 2.1  | 1.1  | 1.1 | 1.0 | 0.6  | 0.4  |

Table 6. Plasma concentrations of vancomycin following 1 g single intravenous infusion over 1 h

| Subject No. | Plasma concentrations (µg/ml) at time (h) after adm. |      |      |      |      |      |     |      |      |
|-------------|------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|-----|------|------|
|             | before                                               | 0.0  | 0.5  | 1.0  | 2.0  | 4.0  | 6.0 | 11.0 | 23.0 |
| 1           | 0.0                                                  | 50.0 | 26.7 | 18.6 | 11.7 | 7.4  | 5.0 | 3.0  | 1.1  |
| 2           | 0.0                                                  | 57.3 | 37.3 | 29.8 | 15.8 | 10.2 | 7.7 | 3.7  | 1.5  |
| 3           | 0.0                                                  | 47.7 | 29.6 | 18.7 | 13.2 | 7.7  | 6.3 | 2.6  | 1.1  |
| 4           | 0.0                                                  | 48.0 | 34.5 | 27.4 | 14.1 | 9.4  | 6.7 | 3.1  | 0.9  |
| 5           | 0.0                                                  | 54.9 | 40.9 | 29.3 | 16.3 | 11.6 | 8.7 | 4.2  | 1.4  |
| 6           | 0.0                                                  | 38.8 | 20.7 | 15.7 | 11.9 | 7.1  | 4.1 | 2.7  | 1.2  |
| Mean        | 0.0                                                  | 49.5 | 31.6 | 23.3 | 13.8 | 8.9  | 6.4 | 3.2  | 1.2  |
| SD          | 0.0                                                  | 6.5  | 7.4  | 6.3  | 1.9  | 1.8  | 1.7 | 0.6  | 0.2  |



Table 7. Pharmacokinetic parameters of vancomycin in volunteers following single intravenous infusion of 0.5 g over 1 h period

| Subject No. | $k_{12}$<br>h <sup>-1</sup> | $k_{21}$<br>h <sup>-1</sup> | $k_{10}$<br>h <sup>-1</sup> | $V_c$<br>l | $V_{ss}$<br>l | $\alpha$<br>h <sup>-1</sup> | $\beta$<br>h <sup>-1</sup> | $t_{1/2}(\alpha)$<br>h | $t_{1/2}(\beta)$<br>h | $Cl_{Tot}$<br>ml/min | AUC<br>$\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------|---------------|-----------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|--------------------------------------|
| Mean        | 0.911                       | 0.692                       | 0.458                       | 12.89      | 29.86         | 1.894                       | 0.167                      | 0.37                   | 4.14                  | 98.4                 | 85                                   |
| 1           | 0.445                       | 0.425                       | 0.402                       | 16.49      | 33.76         | 1.119                       | 0.153                      | 0.62                   | 4.54                  | 110.5                | 75                                   |
| 2           | 1.389                       | 0.691                       | 0.474                       | 11.05      | 33.26         | 2.419                       | 0.135                      | 0.29                   | 5.12                  | 87.3                 | 95                                   |
| 3           | 1.861                       | 1.330                       | 0.609                       | 11.67      | 28.00         | 3.573                       | 0.227                      | 0.19                   | 3.06                  | 118.5                | 70                                   |
| 4           | 0.876                       | 0.712                       | 0.457                       | 13.35      | 29.78         | 1.871                       | 0.174                      | 0.37                   | 3.99                  | 101.7                | 82                                   |
| 5           | 0.868                       | 0.566                       | 0.425                       | 9.84       | 24.93         | 1.719                       | 0.140                      | 0.40                   | 4.95                  | 69.7                 | 120                                  |
| 6           | 0.919                       | 0.661                       | 0.487                       | 14.57      | 34.83         | 1.897                       | 0.170                      | 0.37                   | 4.09                  | 118.3                | 70                                   |
| Mean        | 1.060                       | 0.731                       | 0.476                       | 12.83      | 30.76         | 2.100                       | 0.167                      | 0.37                   | 4.29                  | 101.0                | 85                                   |
| SD          | 0.494                       | 0.312                       | 0.072                       | 2.46       | 3.86          | 0.833                       | 0.033                      | 0.14                   | 0.75                  | 19.3                 | 19                                   |

$k_{12}$ : First-order rate constant describing transfer from compartment 1 to compartment 2.  
 $k_{21}$ : First-order rate constant describing transfer from compartment 2 to compartment 1.  
 $k_{10}$ : First-order rate constant describing elimination from compartment 1.  
 $V_c$ : Distribution volume of compartment 1.  $V_{ss}$ : Distribution volume at steady state.  
 $\alpha$ : First-order hybrid rate constant in distribution phase.  
 $\beta$ : First-order hybrid rate constant in elimination phase.  
 $t_{1/2}(\alpha)$ : Half life in distribution phase.  
 $t_{1/2}(\beta)$ : Half life in elimination phase.  
 $Cl_{Tot}$ : Total clearance.  
AUC: Area under the plasma concentration-time curve calculated by parameters.

Table 8. Pharmacokinetic parameters of vancomycin in volunteers following single intravenous infusion of 1 g over 1 h period

| Subject No. | $k_{12}$<br>h <sup>-1</sup> | $k_{21}$<br>h <sup>-1</sup> | $k_{10}$<br>h <sup>-1</sup> | $V_c$<br>l | $V_{ss}$<br>l | $\alpha$<br>h <sup>-1</sup> | $\beta$<br>h <sup>-1</sup> | $t_{1/2}(\alpha)$<br>h | $t_{1/2}(\beta)$<br>h | $Cl_{Tot}$<br>ml/min | AUC<br>$\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------|---------------|-----------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|--------------------------------------|
| Mean        | 0.565                       | 0.362                       | 0.464                       | 13.04      | 33.39         | 1.257                       | 0.134                      | 0.55                   | 5.19                  | 100.8                | 165                                  |
| 1           | 0.933                       | 0.469                       | 0.680                       | 10.56      | 31.57         | 1.916                       | 0.166                      | 0.36                   | 4.16                  | 119.7                | 139                                  |
| 2           | 0.462                       | 0.295                       | 0.421                       | 11.90      | 30.53         | 1.061                       | 0.117                      | 0.65                   | 5.92                  | 83.5                 | 200                                  |
| 3           | 0.731                       | 0.391                       | 0.529                       | 12.37      | 35.50         | 1.514                       | 0.137                      | 0.46                   | 5.07                  | 109.1                | 153                                  |
| 4           | 0.346                       | 0.262                       | 0.382                       | 14.96      | 34.72         | 0.876                       | 0.114                      | 0.79                   | 6.06                  | 95.2                 | 175                                  |
| 5           | 0.413                       | 0.263                       | 0.359                       | 12.75      | 32.77         | 0.934                       | 0.101                      | 0.74                   | 6.86                  | 76.3                 | 218                                  |
| 6           | 1.411                       | 0.793                       | 0.721                       | 12.22      | 33.96         | 2.714                       | 0.211                      | 0.26                   | 3.29                  | 146.8                | 113                                  |
| Mean        | 0.716                       | 0.412                       | 0.515                       | 12.46      | 33.18         | 1.503                       | 0.141                      | 0.54                   | 5.23                  | 105.1                | 166                                  |
| SD          | 0.406                       | 0.204                       | 0.155                       | 1.44       | 1.90          | 0.714                       | 0.041                      | 0.22                   | 1.32                  | 25.9                 | 39                                   |

Each parameter is defined the same as in Table 7.

$\mu\text{g/ml}$ ,  $49.5\pm6.5\mu\text{g/ml}$  とほぼ投与量に比例し、その後同じ推移を示しながら消失した。  
分布容積，消失半減期，トータルクリアランスは投与量に依存せず一定であり，AUC は投与量に比例していた。  
② 尿中排泄

尿中バンコマイシン濃度を Tables 9, 11 に示し，尿中への累積回収率を Tables 10, 12, Fig. 8 に示す。72 時間までの尿中回収率は 0.5 g, 1.0 g 投与で，それぞれ， $90.7\pm8.3$ ,  $90.9\pm5.2\%$  であり，排泄パターンはほぼ一致していた。  
2) 反復投与試験

① 血漿中濃度

反復投与時の血漿中濃度を Table 13 に、平均血漿中濃度および初回投与時のパラメータより算出した

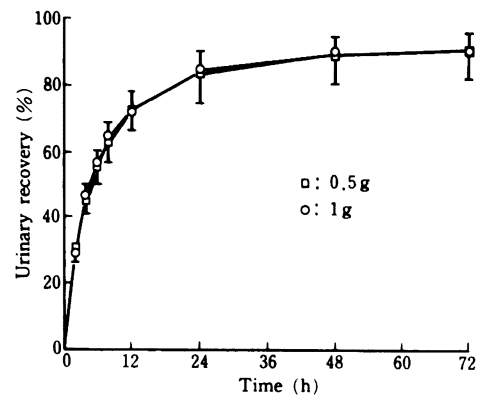


Fig. 8. Urinary recoveries of vancomycin in volunteers following an intravenous infusion of 0.5 g and 1 g over 1 h.

simulation curve を Fig. 9 に示す。最終投与時のピーク濃度が若干、simulation 値より高くなっていたが、その他の濃度はほぼ simulation 値に一致していた。一方、初回および最終投与時のパラメータを Tables 14, 15 に示すが、分布容積、消失半減期、トータルクリアランス、AUC いずれにも有意差は認められなかった。

② 尿中排泄

Table 16, Fig. 10 に 1 日投与量に対する各 24 時間の尿中回収率および全尿中回収率を示す。初日の回収率は  $72.4 \pm 1.9\%$  と若干低い値であったが、2 日目以降はほぼ 90% で、全回収率も約 90% であった。また、腎クリアランスは、初回投与および最終投与でそれぞれ  $114 \pm 19 \text{ ml/min}$ ,  $121 \pm 22 \text{ ml/min}$  とほぼ一致していた。

3) 血清蛋白結合率

反復投与試験の第 1 投与目と第 9 投与目（最終投

Table 9. Urinary concentrations of vancomycin following 0.5 g single intravenous infusion over 1 h

| Subject No. | Urinary concentrations ( $\mu\text{g/ml}$ ) at time (h) after adm. |         |       |       |       |       |       |       |
|-------------|--------------------------------------------------------------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|             | 0~2                                                                | 2~4     | 4~6   | 6~8   | 8~12  | 12~24 | 24~48 | 48~72 |
| 1           | 314.0                                                              | 299.0   | 414.0 | 574.0 | 448.0 | 125.0 | 12.8  | 3.5   |
| 2           | 482.0                                                              | 749.0   | 628.0 | 359.0 | 274.0 | 115.0 | 24.9  | 7.1   |
| 3           | 1,390.0                                                            | 1,030.0 | 767.0 | 337.0 | 151.0 | 97.8  | 22.8  | 2.9   |
| 4           | 1,890.0                                                            | 1,590.0 | 921.0 | 382.0 | 204.0 | 75.2  | 13.8  | 2.5   |
| 5           | 2,610.0                                                            | 1,410.0 | 854.0 | 549.0 | 271.0 | 82.8  | 21.2  | 2.7   |
| 6           | 530.0                                                              | 443.0   | 169.0 | 294.0 | 146.0 | 90.1  | 12.7  | 3.5   |
| Mean        | 1,202.7                                                            | 920.2   | 625.5 | 415.8 | 249.0 | 97.7  | 18.0  | 3.7   |
| SD          | 921.9                                                              | 518.4   | 287.3 | 116.8 | 112.2 | 19.1  | 5.5   | 1.7   |

Table 10. Cumulative urinary recoveries of vancomycin following 0.5 g single intravenous infusion over 1 h

| Subject No. | Cumulative urinary recovery (%) at time (h) after adm. |      |      |      |      |      |      |       |
|-------------|--------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|-------|
|             | 0~2                                                    | 0~4  | 0~6  | 0~8  | 0~12 | 0~24 | 0~48 | 0~72  |
| 1           | 28.0                                                   | 41.3 | 56.6 | 64.6 | 79.3 | 92.9 | 98.8 | 100.4 |
| 2           | 31.9                                                   | 46.5 | 56.8 | 63.9 | 71.9 | 82.9 | 88.0 | 89.5  |
| 3           | 35.5                                                   | 49.1 | 59.7 | 66.2 | 74.3 | 84.1 | 88.4 | 89.1  |
| 4           | 28.9                                                   | 47.1 | 57.8 | 65.8 | 76.6 | 87.7 | 91.9 | 93.0  |
| 5           | 30.6                                                   | 45.8 | 56.6 | 63.9 | 73.5 | 91.0 | 95.1 | 96.0  |
| 6           | 26.1                                                   | 39.4 | 44.9 | 51.4 | 61.0 | 66.6 | 74.0 | 76.0  |
| Mean        | 30.2                                                   | 44.9 | 55.4 | 62.6 | 72.8 | 84.2 | 89.4 | 90.7  |
| SD          | 3.3                                                    | 3.7  | 5.3  | 5.6  | 6.3  | 9.4  | 8.6  | 8.3   |

Table 11. Urinary concentrations of vancomycin following 1 g single intravenous infusion over 1 h

| Subject No. | Urinary concentrations (μg/ml) at time (h) after adm. |         |         |       |       |       |       |       |
|-------------|-------------------------------------------------------|---------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|
|             | 0~2                                                   | 2~4     | 4~6     | 6~8   | 8~12  | 12~24 | 24~48 | 48~72 |
| 1           | 529.0                                                 | 399.0   | 319.0   | 558.0 | 276.0 | 180.0 | 18.3  | 5.0   |
| 2           | 2,150.0                                               | 1,240.0 | 1,330.0 | 787.0 | 415.0 | 183.0 | 74.5  | 9.3   |
| 3           | 1,890.0                                               | 962.0   | 1,350.0 | 424.0 | 143.0 | 140.0 | 25.5  | 6.4   |
| 4           | 2,700.0                                               | 1,950.0 | 1,640.0 | 511.0 | 266.0 | 139.0 | 15.3  | 2.8   |
| 5           | 353.0                                                 | 973.0   | 628.0   | 248.0 | 377.0 | 178.0 | 24.4  | 4.9   |
| 6           | 658.0                                                 | 816.0   | 738.0   | 296.0 | 169.0 | 131.0 | 14.6  | 4.6   |
| Mean        | 1,380.0                                               | 1,056.7 | 1,000.8 | 470.7 | 274.3 | 158.5 | 28.8  | 5.5   |
| SD          | 989.5                                                 | 517.3   | 512.2   | 195.7 | 108.4 | 24.2  | 22.9  | 2.2   |

Table 12. Cumulative urinary recoveries of vancomycin following 1 g single intravenous infusion over 1 h

| Subject No. | Cumulative urinary recovery (%) at time (h) after adm. |      |      |      |      |      |      |      |
|-------------|--------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
|             | 0~2                                                    | 0~4  | 0~6  | 0~8  | 0~12 | 0~24 | 0~48 | 0~72 |
| 1           | 26.1                                                   | 45.1 | 53.9 | 60.2 | 68.9 | 80.8 | 85.7 | 86.7 |
| 2           | 31.8                                                   | 49.2 | 58.7 | 66.0 | 74.3 | 87.4 | 95.7 | 97.0 |
| 3           | 30.5                                                   | 44.8 | 54.2 | 62.7 | 69.9 | 82.4 | 86.2 | 87.3 |
| 4           | 31.0                                                   | 49.5 | 60.7 | 70.2 | 80.7 | 92.8 | 95.7 | 96.2 |
| 5           | 30.3                                                   | 48.7 | 59.3 | 67.6 | 76.8 | 87.9 | 92.3 | 93.1 |
| 6           | 26.1                                                   | 42.2 | 51.8 | 59.1 | 63.8 | 78.6 | 83.5 | 85.0 |
| Mean        | 29.3                                                   | 46.6 | 56.4 | 64.3 | 72.4 | 85.0 | 89.8 | 90.9 |
| SD          | 2.5                                                    | 3.0  | 3.6  | 4.4  | 6.1  | 5.3  | 5.4  | 5.2  |

Table 13. Plasma concentrations of vancomycin following multiple intravenous infusion over 1.5 h (1 g×2 times/day×9 times for 5 days)

| Subject<br>No. | Plasma concentrations (μg/ml)<br>at times (h) after 1st adm. |      |      |      |      |      |     |      |        |      | 3rd adm. |        |      | 5th adm. |        |      | Plasma concentrations (μg/ml) at<br>times (h) after 9th adm. |      |      |      |     |      |      |  |  |  |
|----------------|--------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|-----|------|--------|------|----------|--------|------|----------|--------|------|--------------------------------------------------------------|------|------|------|-----|------|------|--|--|--|
|                | before                                                       | 0.0  | 0.5  | 1.0  | 2.0  | 4.0  | 6.0 | 10.5 | before | 0.0  | 1.0      | before | 0.0  | 1.0      | before | 0.0  | 0.5                                                          | 1.0  | 2.0  | 4.0  | 6.0 | 10.5 | 22.5 |  |  |  |
|                |                                                              |      |      |      |      |      |     |      |        |      |          |        |      |          |        |      |                                                              |      |      |      |     |      |      |  |  |  |
| 1              | 0.0                                                          | 36.3 | 25.6 | 20.3 | 13.1 | 7.8  | 5.1 | 2.7  | 2.9    | 47.6 | 19.1     | 3.9    | 48.5 | 20.1     | 3.7    | 58.8 | 29.7                                                         | 20.0 | 16.1 | 8.9  | 6.5 | 3.1  | 1.5  |  |  |  |
| 2              | 0.0                                                          | 39.1 | 17.7 | 13.7 | 9.5  | 6.4  | 4.2 | 2.5  | 3.3    | 47.3 | 19.8     | 3.9    | 42.1 | 19.3     | 3.5    | 44.7 | 20.0                                                         | 17.4 | 13.8 | 8.2  | 5.2 | 3.1  | 1.6  |  |  |  |
| 3              | 0.0                                                          | 43.4 | 27.6 | 19.4 | 14.0 | 8.9  | 6.0 | 2.6  | 3.9    | 47.1 | 21.2     | 3.8    | 55.4 | 21.8     | 3.9    | 52.0 | 27.7                                                         | 23.5 | 16.2 | 9.7  | 7.8 | 3.3  | 1.2  |  |  |  |
| 4              | 0.0                                                          | 43.5 | 26.9 | 20.1 | 15.0 | 10.0 | 6.2 | 3.2  | 4.1    | 43.6 | 22.1     | 4.9    | 51.5 | 23.9     | 4.7    | 54.6 | 32.0                                                         | 25.7 | 18.5 | 12.3 | 9.7 | 4.5  | 1.5  |  |  |  |
| 5              | 0.0                                                          | 39.4 | 21.4 | 15.8 | 12.3 | 6.4  | 4.3 | 2.7  | 3.9    | 42.6 | 20.1     | 4.0    | 45.3 | 18.2     | 4.4    | 47.3 | 29.9                                                         | 24.9 | 14.8 | 9.4  | 6.8 | 4.0  | 1.6  |  |  |  |
| 6              | 0.0                                                          | 41.4 | 19.9 | 18.3 | 13.2 | 9.5  | 6.0 | 3.7  | 4.6    | 41.0 | 21.7     | 5.5    | 42.8 | 23.2     | 5.8    | 46.3 | 32.2                                                         | 22.0 | 20.0 | 13.5 | 9.2 | 4.1  | 2.2  |  |  |  |
| Mean           | 0.0                                                          | 40.5 | 23.2 | 17.9 | 12.9 | 8.2  | 5.3 | 2.9  | 3.8    | 44.9 | 20.7     | 4.3    | 47.6 | 21.1     | 4.3    | 50.6 | 28.6                                                         | 22.3 | 16.6 | 10.3 | 7.5 | 3.7  | 1.6  |  |  |  |
| SD             | 0.0                                                          | 2.8  | 4.1  | 2.6  | 1.9  | 1.6  | 0.9 | 0.4  | 0.6    | 2.8  | 1.2      | 0.7    | 5.2  | 2.3      | 0.8    | 5.5  | 4.5                                                          | 3.1  | 2.3  | 2.1  | 1.7 | 0.6  | 0.3  |  |  |  |

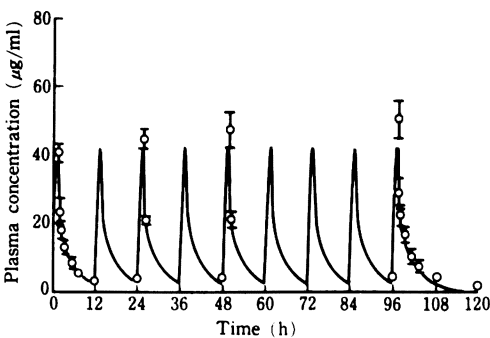


Fig. 9. Mean plasma concentrations of vancomycin in volunteers following multiple intravenous infusion of 1 g over 1.5 h every 12 h and its simulated curve.

与)に測定した血清蛋白結合率を Fig. 11 に示す。バンコマイシン濃度が10~50  $\mu\text{g/ml}$  範囲において、血清蛋白結合率は $34.3 \pm 3.6\%$ と一定であり、また反復投与においても結合率は変動しなかった。

III. 総括ならびに考察

塩酸バンコマイシンは、1958 年米国においてグラム陽性菌による感染症の治療薬として静脈内投与の注射剤が承認され、その後 *Staphylococcus aureus* と *C. difficile* による大腸炎に対して経口剤が承認された。近年は、欧米において MRSA 感染症を中心にペニシリンおよびセファロsporin 耐性のグラム陽性菌感染症に繁用されている。

日本においても、最近治療上問題となっている MRSA 感染症の治療剤として期待されるようになって

Table 14. Pharmacokinetic parameters of vancomycin in volunteers following multiple intravenous infusion of 1 g over 1.5 h period -1st-

| Subject No. | $k_{12}$<br>$\text{h}^{-1}$ | $k_{21}$<br>$\text{h}^{-1}$ | $k_{10}$<br>$\text{h}^{-1}$ | $V_c$<br>l | $V_{ss}$<br>l | $\alpha$<br>$\text{h}^{-1}$ | $\beta$<br>$\text{h}^{-1}$ | $t_{1/2}(\alpha)$<br>h | $t_{1/2}(\beta)$<br>h | $\text{Cl}_{\text{Tot}}$<br>ml/min | AUC<br>$\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------|---------------|-----------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| Mean        | 1.312                       | 0.717                       | 0.747                       | 9.48       | 26.83         | 2.567                       | 0.209                      | 0.27                   | 3.32                  | 118.0                              | 141                                  |
| 1           | 0.535                       | 0.642                       | 0.481                       | 15.42      | 28.27         | 1.444                       | 0.214                      | 0.48                   | 3.24                  | 123.6                              | 135                                  |
| 2           | 1.750                       | 0.564                       | 1.112                       | 7.31       | 29.99         | 3.232                       | 0.194                      | 0.21                   | 3.57                  | 135.5                              | 123                                  |
| 3           | 0.814                       | 0.575                       | 0.598                       | 10.84      | 26.19         | 1.795                       | 0.192                      | 0.39                   | 3.62                  | 108.0                              | 154                                  |
| 4           | 1.086                       | 0.697                       | 0.621                       | 9.98       | 25.53         | 2.208                       | 0.196                      | 0.31                   | 3.54                  | 103.3                              | 161                                  |
| 5           | 1.519                       | 0.771                       | 0.919                       | 8.68       | 25.78         | 2.970                       | 0.239                      | 0.23                   | 2.91                  | 132.9                              | 253                                  |
| 6           | 2.401                       | 0.728                       | 0.958                       | 6.63       | 28.50         | 3.909                       | 0.177                      | 0.18                   | 3.88                  | 105.9                              | 157                                  |
| Mean        | 1.351                       | 0.663                       | 0.781                       | 9.81       | 27.38         | 2.593                       | 0.202                      | 0.30                   | 3.46                  | 118.2                              | 164                                  |
| SD          | 0.680                       | 0.084                       | 0.249                       | 3.17       | 1.80          | 0.937                       | 0.022                      | 0.12                   | 0.34                  | 14.3                               | 46                                   |

Each parameter is defined the same as in Table 7.

Table 15. Pharmacokinetic parameters of vancomycin in volunteers following multiple intravenous infusion of 1 g over 1.5 h period -9th-

| Subject No. | $k_{12}$<br>$\text{h}^{-1}$ | $k_{21}$<br>$\text{h}^{-1}$ | $k_{10}$<br>$\text{h}^{-1}$ | $V_c$<br>l | $V_{ss}$<br>l | $\alpha$<br>$\text{h}^{-1}$ | $\beta$<br>$\text{h}^{-1}$ | $t_{1/2}(\alpha)$<br>h | $t_{1/2}(\beta)$<br>h | $\text{Cl}_{\text{Tot}}$<br>ml/min | AUC<br>$\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------|---------------|-----------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| Mean        | 1.270                       | 0.562                       | 0.727                       | 7.95       | 25.92         | 2.388                       | 0.171                      | 0.29                   | 4.05                  | 96.3                               | 173                                  |
| 1           | 1.335                       | 0.507                       | 0.993                       | 5.79       | 21.04         | 2.645                       | 0.190                      | 0.26                   | 3.64                  | 95.8                               | 174                                  |
| 2           | 3.531                       | 0.713                       | 1.574                       | 4.41       | 26.25         | 5.618                       | 0.200                      | 0.12                   | 3.47                  | 115.7                              | 144                                  |
| 3           | 1.748                       | 0.721                       | 0.897                       | 6.49       | 22.22         | 3.161                       | 0.205                      | 0.22                   | 3.39                  | 97.0                               | 172                                  |
| 4           | 1.232                       | 0.584                       | 0.656                       | 7.81       | 24.29         | 2.306                       | 0.166                      | 0.30                   | 4.17                  | 85.4                               | 195                                  |
| 5           | 0.513                       | 0.294                       | 0.499                       | 12.45      | 34.17         | 1.182                       | 0.124                      | 0.59                   | 5.58                  | 103.5                              | 161                                  |
| 6           | 0.981                       | 0.548                       | 0.473                       | 11.18      | 31.19         | 1.863                       | 0.139                      | 0.37                   | 4.98                  | 88.1                               | 189                                  |
| Mean        | 1.557                       | 0.561                       | 0.849                       | 8.02       | 26.53         | 2.796                       | 0.171                      | 0.31                   | 4.21                  | 97.6                               | 173                                  |
| SD          | 1.050                       | 0.157                       | 0.412                       | 3.16       | 5.18          | 1.539                       | 0.034                      | 0.16                   | 0.90                  | 11.0                               | 19                                   |

Each parameter is defined the same as in Table 7.



および各種臨床検査項目で、特記すべき異常所見はまったく認められなかったが、患者を対象とした臨床試験においては Red neck (Red man) syndrome 等の副作用に注意すると共に腎機能障害例においては、投与量減量などの配慮が望まれる。

バンコマイシンの体内動態は 0.5 g, 1.0 g の単回投与において、 $C_{max}$ , AUC は投与量に比例し、また、各速度論的パラメータは一定であり、さらに尿中排泄の推移および回収率が一致していることにより、これらの投与量においてはバンコマイシンの体内動態は線形であると思われる。

一方、反復投与では、simulation 値に比べ、最終投与時のピークの実測値がやや高くなっていたが、分布容積、消失半減期に有意差は認められず、特に反復投与によって、線形性が失われることは示されなかった。

尿中回収率は単回投与でも反復投与でも約 90% とほぼ一定であり、特に初回投与時と、最終投与時の腎クリアランスが一致していることにより、反復投与による腎排泄への影響は小さいと思われる。

血漿中濃度の simulation curve および、反復投与時の尿中回収率より、ほぼ 3 日目以降には定常状態に達するものと思われる。

#### 文 献

- 1) Geraci J E, Heilman E R: Vancomycin in the treatment of staphylococcal endocarditis. Proc staff Meet Mayo Clin 35: 316, 1960
- 2) Kirby W M M, Divelbiss C L: Vancomycin: Clinical and laboratory studies. In Antibiotics Annual 1956—1957, P.107—117, Medical Encyclopedia, New York.
- 3) Geraci J E et. al.: Some laboratory and clinical experiences with a new antibiotic, vancomycin. In Antibiotics Annual 1956—1957, p.90—106, Medical Encyclopedia, New York.
- 4) Ziegler D W et. al.: Vancomycin, a new antibiotic II: *In vitro* antibacterial studies. In Antibiotics Annual 1955—1956, p.612—618, Medical Encyclopedia, New York.
- 5) Beener E J, Morghland V: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 227: 678, 1967
- 6) Geraci J E, Heilman E R, Nichols D R, et. al.: Antibiotic therapy of bacterial endocarditis VII. Vancomycin for acute micrococcal endocarditis. Proc Staff Meet Mayo Clin 33: 172, 1958
- 7) Ehrenkranz N J: The clinical evaluation of vancomycin in the treatment of multi-antibiotic refractory staphylococcal infections. In Antibiotics Annual 1956—1957, p.587—594, Medical Encyclopedia, New York.
- 8) 島田 馨, 他: セフェムを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と 41 抗菌剤に対する感受性。Chemotherapy 31: 835—841, 1983
- 9) 後藤 元, 他: 本邦における多剤耐性黄色ブドウ球菌の現況。Chemotherapy 37: 1334—1341, 1989
- 10) 菅野治重: MRSA. 日本臨牀 48: 203—212, 1990
- 11) 木村靖雄, 他: 微生物学的定量法による Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の体内濃度測定法に関する検討。Chemotherapy 35 (S-1): 129—136, 1987
- 12) Metzler C M et. al.: A users manual for NONLIN and associated programs. The Upjohn CO., Mich, 1974
- 13) 上野一恵, 他: ヒト腸内細菌叢・糞便性状におよぼす sultamicin の影響。Chemotherapy 33 (S-2): 154—169, 1985
- 14) 上野一恵, 他: 嫌気性菌の分離と同定法。細菌学技術叢書 3, p.94, 菜根出版, 1985

## PHASE I STUDIES ON VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE FOR INJECTION

Mitsuyoshi Nakashima

Department of Pharmacology, School of Medicine, Hamamatsu University, Hamamatsu,  
3600 Handamachi, Hamamatsu-City, Shizuoka 431-31, Japan

Ken Katagiri

Shionogi Pharmacology Research Clinic, Shionogi & Co., Ltd.

Takayoshi Oguma

Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

We studied the safety and pharmacokinetics of vancomycin hydrochloride, which was intravenously administered to healthy male volunteers. A single-administration study (SAS) of its 0.5 g and 1.0 g doses and a multiple-administration study (MAS) of a 1.0 g dose administered twice a day for 5 days (total, 9 times) were done on two volunteer populations. In terms of subjective and objective signs, physiological and clinical examinations revealed no marked abnormalities or changes, except in two cases of facial flushing and a slight, transient elevation of heart rate when the 1.0 g dose was administered. No marked changes were observed in serum histamine concentration and intestinal bacterial flora. In the SAS (0.5 g and 1.0 g dose), the  $C_{max}$  of average plasma levels was 23.4 and 49.5  $\mu\text{g/ml}$ , respectively. The average elimination half life in  $\beta$ -phase was 4.3 h (0.5 g) and 5.2 h (1.0 g). Urinary recovery up to 72 h in the SAS for the 0.5 g dose was 90.7% and 90.9% for the 1.0 g dose. In the MAS, plasma levels observed in the first and ninth doses showed no significant difference and remained linear. Twenty-four hours' urinary recovery of this drug, compared to the daily dosage, was slightly under 72% for the first dose but almost 90% after the second dose and overall recovery was about 90%. Renal clearance was 114 ml/min for the initial administration and 121 ml/min for the final administration, which was not a substantial difference. Multiple administration had no influence on excretion from the kidney. The serum protein binding ratio was  $34.3 \pm 3.6\%$ .