

【臨床試験】

小児科領域を対象とする arbekacin 血漿中薬物動態パラメータの算出

砂川 慶介^{1)a)}・坂田 宏²⁾・佐藤 吉壮³⁾・寺嶋 周⁴⁾・柴 孝也^{5)d)}・岩田 敏^{6)b)}
 秋田 博伸^{7)c)}・横山 哲夫⁸⁾・城 裕之⁹⁾・砂押 渉¹⁰⁾・馬場 駿吉^{11)d)}・岩井 直一^{12)c)d)}
 尾内 一信¹³⁾・本廣 孝^{14)b)c)}・津村 直幹¹⁵⁾・佐藤 信雄^{16)e)}・芝崎 茂樹^{16)e)}

¹⁾北里大学医学部感染症学教室*, ²⁾JA 北海道厚生連旭川厚生病院小児科,

³⁾富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科, ⁴⁾帝京大学医学部附属市原病院小児科

(現: 医療法人鎗田病院), ⁵⁾東京慈恵会医科大学内科, ⁶⁾国立病院東京医療センター小児科,

⁷⁾聖マリアンナ医科大学小児科, ⁸⁾東京都立清瀬小児病院未熟児・新生児科,

⁹⁾労働福祉事業団横浜労災病院小児科, ¹⁰⁾北里大学医学部小児科学, ¹¹⁾名古屋市立大学耳鼻科,

¹²⁾名鉄病院小児科, ¹³⁾山口県済生会下関総合病院 (現: 川崎医科大学小児科学第二),

¹⁴⁾社会福祉法人ゆうかり学園, ¹⁵⁾久留米大学病院小児科, ¹⁶⁾明治製菓株式会社薬品総合研究所

a)論文執筆者, b)市販後臨床試験調整医師, c)症例検討委員会,

d)安全性検討委員会, e)血漿中薬物動態解析担当者

(平成 14 年 12 月 16 日受付・平成 15 年 1 月 23 日受理)

小児を対象とする硫酸アルベカシン注射液 (以下 ABK) 血漿中薬物動態パラメータを算出することを主目的とした多施設共同による市販後臨床試験を実施し, 以下に述べる成績を得た。対象は, 新生児・低出生体重児群および乳・幼児群の 2 群であり, ABK を 2~3 mg/kg で 30 分間かけて点滴静脈内投与をした際の ABK 血漿中薬物動態パラメータは, 以下の通りであった。最高血漿中濃度 (C_{max}) は新生児群 ($n=4$) が 6.64 ± 1.13 ($\mu\text{g/mL}$), 乳・幼児群 ($n=3$) が 7.91 ± 1.43 ($\mu\text{g/mL}$) であり, 新生児群と乳・幼児群では有意差は見られなかった ($p=0.2429$)。定常状態分布容積 (V_{dss}) は新生児群 0.382 ± 0.045 (L/kg), 乳・幼児群 0.304 ± 0.060 (L/kg), 血漿中濃度半減期 ($t_{1/2}$) は新生児群 3.20 ± 0.91 (h), 乳・幼児群 1.73 ± 0.43 (h) であり, いずれの薬物動態パラメータも新生児群と乳・幼児群で有意差は見られなかったが, 新生児群の方が大きな値であった ($p=0.1049, 0.0515$)。全身クリアランス (Cl_{tot}) は新生児群 0.091 ± 0.017 (L/h/kg), 乳・幼児群 0.154 ± 0.030 (L/h/kg) であり, 乳・幼児群が有意に大きな値を示した ($p=0.0148$)。ABK 血漿中薬物動態パラメータから投与終了 12 時間後の血漿中濃度 (トラフ値) を計算したところ, その平均値は新生児群 0.42 ± 0.25 ($\mu\text{g/mL}$), 乳・幼児群 0.05 ± 0.04 ($\mu\text{g/mL}$) であった。今回新生児・低出生体重児および乳・幼児に ABK を 2~3 mg/kg で 30 分間かけて点滴静脈内投与した結果, 新生児 4 例, 乳・幼児 3 例から ABK 血漿中薬物動態パラメータを算出することができた。また, これらの患児における血漿中薬物濃度は, 成人で臨床効果および安全性が推奨されている血漿中薬物濃度とほぼ似通った推移を示した。

Key words: 硫酸アルベカシン注射液, 薬物動態パラメータ, 市販後臨床試験

硫酸アルベカシン (ABK) は, アミノグリコシド系の抗 MRSA 薬で, 濃度依存的に強い短時間殺菌力を発揮する。

本薬剤は, 小児科領域においても平成 10 年から用法・用量が追加され, 多くの MRSA 感染症患児の治療に貢献してきた。アミノグリコシド系に属する本薬は, 有効血中濃度と毒性発現濃度の幅が狭いため, 用法および用量を小児の発達段階 (年齢) 区分ごとで適切化する必要があると考え, 全国規模の市販後臨床試験を計画した。

体内動態の測定は, 同一患者から経時的に採血して測定する方法と, 多数の症例から少数ポイントで採血するポピュ

レーションファーマコキネティクス法の 2 通りあるが, 病児から経時的に検体を採取することがきわめて困難な現在, 小児ではポピュレーションファーマコキネティクス法が主流となっている。今回は厚生労働省に提出する基礎データを得ることを目的として, 同意取得が困難で例数に制限が予想される経時的な体内動態の測定を行うこととした。

I. 対象

全国 9 か所の共同研究施設 (Table 1) において 2000 年 7 月 28 日以降各施設の治験 (市販後臨床試験) 審査委員会の承認を受けた後に開始し, 2002 年 3 月 31 日

Table 1. Departments of pediatrics and doctors taking part in the study

Institution	Doctor
Asahikawa Kosei Hospital	Hiroshi Sakata
Ohta General Hospital	Yoshitake Sato
Ichihara Hospital, Teikyo University School of Medicine	Itaru Terashima
National Tokyo Medical Center	Satoshi Iwata
Kiyose Children's Hospital	Tetsuo Yokoyama
Yokohama Rosai Hospital	Takeo Koori
School of Medicine, Kitasato University	Ayumi Sunaoshi
Saiseikai Shimonoseki General Hospital	Kazunobu Ouchi
School of Medicine, Kurume University	Naoki Tsumura

の期間に行った。

対象は MRSA による感染が疑われ、被験者の家族から文書により本市販後臨床試験参加の同意が得られた 15 歳未満の敗血症、肺炎患児 10 例を目標とした。

被験者の年齢区分は、新生児・低出生体重児群 7 例 (生後 28 日まで)、乳・幼児群 3 例 (生後 29 日以上 6 歳未満まで)、学童群 (6 歳以上 15 歳未満まで) とした。

II. 試験方法

各年齢区分ごとの ABK 血漿中薬物動態パラメータの平均値および標準偏差を求め、小児における ABK 血漿中薬物動態パラメータを算出すること、および用法・用量の妥当性を検証することを目的とした。

ABK は、1 回 2~3 mg/kg (力価) を 12 時間ごとに、30 分間かけて点滴静脈内投与を行うこととし、第 1 回目 ABK 投与時の ABK 血漿中薬物動態パラメータを算出することとした。

採血ポイントは、ABK 投与終了直後、1 時間 30 分後、

3 時間 30 分後、可能な症例では 5 時間 30 分後に投与部位とは異なる腕または脚から採取し、アルベカシンアッセイシステム™ (ダイナボット (株)) を用いて蛍光偏光免疫法で (株) エスアールエルにて集中測定を行った。

ABK 血漿中薬物動態パラメータは、最高血漿中濃度 (C_{max}) および最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) については実測値を採用し、薬物血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC)、定常状態分布容積 (Vd_{ss})、全身クリアランス (Cl_{tot}) および血漿中濃度半減期 ($t_{1/2}$) についてはモデル非依存的方法を用い算出した。さらに、 C_{max} 、 Vd_{ss} 、 Cl_{tot} 、 $t_{1/2}$ については、各年齢群別に平均値および標準偏差を算出した。なお、症例の取り扱いについては、投与および採血などが適切に行われ ABK 血漿中薬物動態パラメータの算出に採用するか否かを検討した。

III. ABK 血漿中薬物動態の成績

ABK を投与した全 10 例の内訳を Table 2 に示し、血漿中薬物濃度推移を Fig. 1 に示した¹⁾。

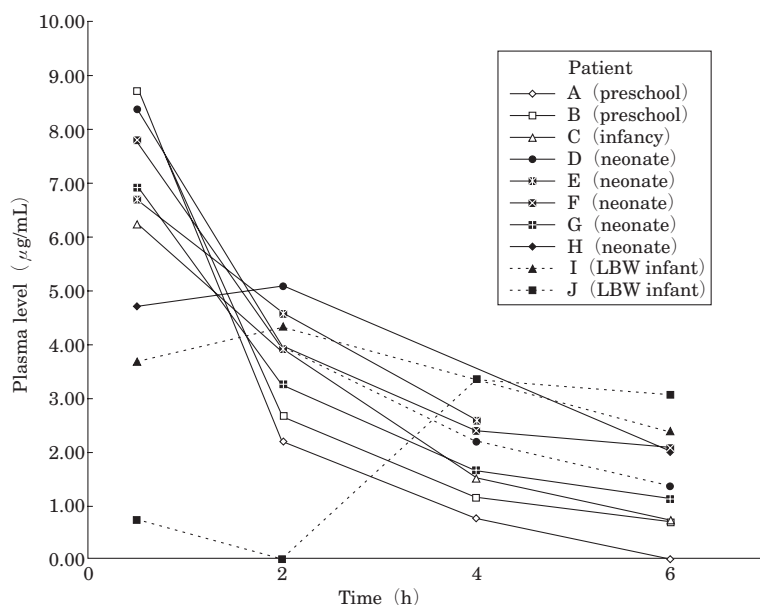


Fig. 1. Plasma arbekacin after arbekacin infusion.

Table 2. Patients profiles

Patient	Age	Classification	Body weight (kg)	Dose (mg/kg)
A	4 years 7 months	preschool	16.0	2.81
B	2 years 11 months	preschool	12.6	2.38
C	1 year 9 months	infancy	10.3	2.92
D	20 days	neonate	3.6	2.81
E	15 days	neonate	3.4	2.92
F	1 day	neonate	3.3	2.42
G	14 days	neonate	3.0	1.99
H	18 days	neonate	2.7	2.99
I	5 days	low-birth-weight infant	2.3	2.61
J	25 days	low-birth-weight infant	1.0	3.11

低出生体重児の2例（症例 I, J）では、本剤の30分間点滴静脈内注射を終了した時点で、メインルート of 輸液に切替えた際にルート内の圧力の差で ABK がルート内で拡散（逆流）してしまい、本剤の点滴投与が適切に行われていなかったが、参考として解析した。

また、症例 D については、ABK 投与終了1時間30分後から3時間30分後の間に本試験の有効性に関する併用禁止薬（ステロイド剤）を使用したため、解析に用いることのできる血漿中濃度が2時点のみとなったため、解析から除外した。

各症例の ABK 血漿中薬物動態パラメータを Table 3 に示した。

C_{max} , Vd_{ss} , Cl_{tot} および $t_{1/2}$ の平均値 ± 標準偏差の結果は、新生児群 (n=4) は 6.64 ± 1.13 ($\mu\text{g}/\text{mL}$), 0.382 ± 0.045 (L/kg), 0.091 ± 0.017 (L/h/kg), 3.20 ± 0.91 (h) であり、乳・幼児群 (n=3) が 7.91 ± 1.43 ($\mu\text{g}/\text{mL}$),

0.304 ± 0.060 (L/kg), 0.154 ± 0.030 (L/h/kg), 1.73 ± 0.43 (h) であった。

新生児群と乳・幼児群の各 ABK 血漿中薬物動態パラメータの平均値について、Student の t-検定を用いて解析した。 C_{max} では、新生児群と乳・幼児群で有意差がなかった ($p=0.2429$)。

Vd_{ss} , $t_{1/2}$ は、新生児群と乳・幼児群で有意差はなかったが、新生児群の方が大きな値であった ($p=0.1049$, 0.0515)。 Cl_{tot} は、乳・幼児群が有意に大きな値を示した ($p=0.0148$)。

ABK 投与量と C_{max} の関係について Fig. 2 に示した。ABK 投与量と C_{max} の関係については、今回新生児群、乳・幼児群ともに明確な用量相関は認められなかった。

また、解析対象とした7例の ABK 血漿中薬物動態パラメータから投与終了12時間後の血漿中濃度をトラップ値として計算し Fig. 3 に示した。

Table 3. Arbekacin pharmacokinetic parameters

Patient	Body weight (kg)	Dose (mg/kg)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{0-last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	Vd_{ss} (L/kg)	Cl_{tot} (L/h·kg)	$t_{1/2}$ (h)
A	16.0	2.81	8.76	13.87	15.31	0.261	0.183	1.30
B	12.6	2.38	8.72	17.04	19.23	0.278	0.124	2.15
C	10.3	2.92	6.26	16.88	18.77	0.373	0.156	1.75
D	3.6	2.81	8.38	—	—	—	—	—
E	3.4	2.92	6.72	17.34	26.75	0.387	0.109	2.52
F	3.3	2.42	7.81	21.62	35.08	0.412	0.069	4.53
G	3.0	1.99	6.93	17.10	21.60	0.317	0.092	2.76
H	2.7	2.99	5.09	22.74	31.39	0.412	0.095	2.98
I ¹⁾	2.3	2.61	4.34	20.46	36.42	0.495	0.072	4.61
J ¹⁾	1.0	3.11	3.34	13.73	83.62	0.912	0.037	15.83

¹⁾Reference data

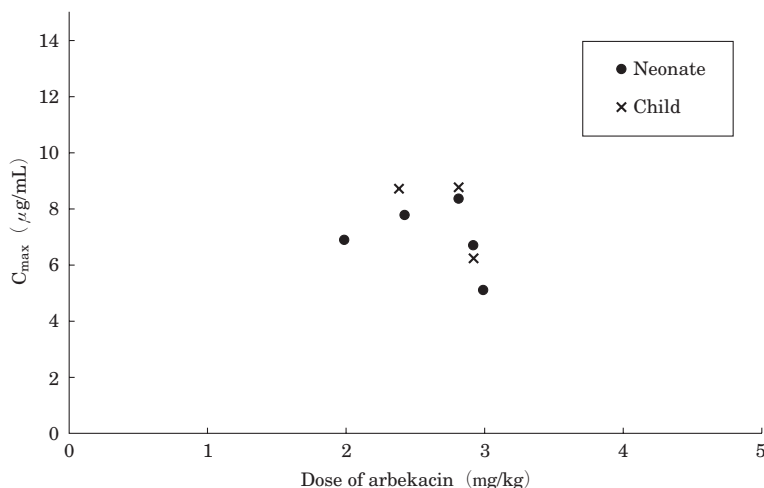


Fig. 2. Correlation between arbekacin concentration measured by C_{max} and dose.

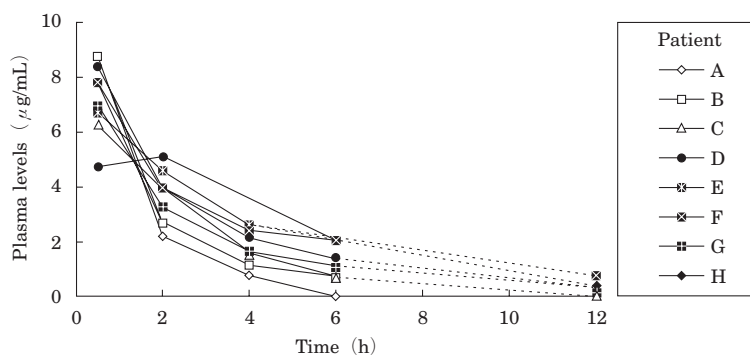


Fig. 3. Plasma arbekacin after infusion to 12 h.

解析対象とした7例についてトラフ値の平均は、新生児群は 0.42 ± 0.25 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)、乳・幼児群は 0.05 ± 0.04 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) であった。

IV. 考 察

ABKは濃度依存的に短時間殺菌力が発揮され、点滴静脈内注射終了直後の C_{max} が成人で $7 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に達することで有効性がより高く認められると考えられている^{2,3)}。

一方、 C_{max} が成人で $12 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上、トラフ値が $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を継続すれば特異的な副作用である聴器および腎機能毒性などが発現する可能性が高くなると考えられている。

今回、小児を対象とするABKの市販後臨床試験が実施され、各年齢群ごとのABK血漿中薬物動態パラメータが得られた。

C_{max} は新生児群と乳・幼児群では差がなかったが、 V_{dss} 、 $t_{1/2}$ は新生児群の方がやや大きな値で、 Cl_{tot} は乳・幼児群が有意に大きな値を示した。これは、藤井らの報告⁴⁾した幼児の C_{max} は $4.85 \sim 8.83$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)、 $t_{1/2}$ が $1.24 \sim 2.54$ (h) とほぼ同程度の成績であった。

新生児は乳・幼児に比べて体液比率が高く、腎機能も未熟であるという特徴が、このABK血漿中薬物動態パ

ラメータからも認められた。

ABKを $2 \sim 3 \text{ mg}/\text{kg}$ 投与した際の C_{max} は、新生児群が 6.64 ± 1.13 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)、乳・幼児群が 7.91 ± 1.43 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) であり、新生児群では推奨されている有効性濃度に若干下回ったものの乳・幼児群は至適濃度に達していると考えられた。また、すべての症例が $12 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の安全域内に収まった。しかしABKの投与量と C_{max} とは用量相関が得られなかった。今後小児における C_{max} と有効性および安全性に関する検討が期待される。

今回得られたABK血漿中薬物動態パラメータから投与終了12時間後の予測値をトラフ値とした結果、すべての症例で $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であった。

低出生体重児の2例については今回不確実な投与方法からABK血漿中薬物動態パラメータを得ることができなかった。ABKに限らず患児の体重が小さくなるにつれ、投与用量および投与時間に誤差が生じやすく、TDMへの影響は大きくなる。低出生体重児でTDMを実施する際には、用法および用量の管理を慎重に行い、カテーテル留置など投与ルートが確保されている場合には、採血ポイントやチューブ内の残液などを厳密に確認しなければ誤った情報を得る危険性が示唆された。

低出生体重児については新生児以上に個体差が大きい

上に Vd_{ss} , $t_{1/2}$ および Cl_{tot} が異なることが坂田らの報告⁵⁾にもあり、適正使用の上からも個々に TDM を実施する必要があると考えられた。

また、今回の市販後臨床試験は、MRSA 感染の敗血症・肺炎患児が対象であったために、試験の実施にあたって、症例の選択ならびに同意の取得がきわめて困難であった。その理由として、①MRSA 感染症患者の多くは感染防御機能が未熟な低出生体重児や新生児、乳・幼児や学童では悪性腫瘍など基礎疾患を有するなどきわめて予後が不良であること⁶⁾、②試験実施期間内にマスコミによる過剰な院内感染に関する報道があり、MRSA 感染症を疑われた患者に対して同意取得のために詳細な説明をすると家族に院内感染による医療ミスと誤解され、医療訴訟に発展しかねないこと、③MRSA 感染症という重症感染症で、各種臨床検査および細菌検査用（血液培養）の採血ならびに薬物動態測定用の採血を繰り返すこと、④MRSA 感染症は容易に重篤化することがあり、細菌の同定前に治療を開始しなければならないことなどがあった。参加施設の努力により治療上で特に必要であった新生児および乳・幼児の ABK 血漿中薬物動態パラ

メータを得ることができた。今回得られた ABK 血漿中薬物動態パラメータを用いて今後は日常診療で得られた有効性および安全性の結果と TDM 成績を集積し、薬物動態における母集団解析、さらに薬物動態と臨床効果の解析（PK-PD 解析）を進めていきたい。

文 献

- 1) 芝崎茂樹, 佐藤信雄: 硫酸アルベカシン注射液 (ABK) の小児科領域を対象とする市販後臨床試験における薬物動態解析。明治製薬社内報 (2002年7月25日)
- 2) 松野恒夫, 鈴木成二, 河野重明, 他: アルベカシン (ABK) の有効な投与方法-2-。TDM 研究 15: 113~114, 1998
- 3) 松本哲哉: 抗微生物薬の使いかたアミノ配糖体: アルベカシン。小児科診療 63 (11): 1848~1852, 2000
- 4) 藤井良知, 藤田晃三, 坂田葉子, 他: 小児科領域感染症に対する硫酸アルベカシンの臨床評価。Jap J Antibiotics 47: 57~83, 1994
- 5) 坂田 宏, 丸山静男, 石岡 透, 他: 低出生体重児におけるアルベカシンの薬物動態。日本小児科学会雑誌 101 (5): 930~933, 1997
- 6) 砂川慶介: 小児の感染症。抗生剤選択に考慮すべきこと。p. 89~108, 1990

Arbekacin postmarketing clinical study

Keisuke Sunakawa¹⁾, Hiroshi Sakata²⁾, Yoshitake Sato³⁾, Itaru Terashima⁴⁾,
Kouya Shiba⁵⁾, Satoshi Iwata⁶⁾, Hironobu Akita⁷⁾, Tetsuo Yokoyama⁸⁾,
Hiroyuki Shiro⁹⁾, Ayumu Sunaoshi¹⁰⁾, Syunkichi Baba¹¹⁾, Naoichi Iwai¹²⁾,
Kazunobu Ouchi¹³⁾, Takashi Motohiro¹⁴⁾, Naoki Tsumura¹⁵⁾,
Nobuo Sato¹⁶⁾ and Shigeki Shibasaki¹⁶⁾

¹⁾Division of Infectious Disease, Kitasato University, School of Medicine 1-15-1
Kitasato, Sagami-hara-shi, Kanagawa 228-8555, Japan

²⁾Division of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital

³⁾Division of Pediatrics, Ohta General Hospital

⁴⁾Division of Pediatrics, Ichihara Hospital, Teikyo University School of Medicine

⁵⁾Division of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine

⁶⁾Division of Pediatrics, National Tokyo Medical Center

⁷⁾Division of Pediatrics, St. Marianna University, School of Medicine

⁸⁾Division of Premature & Newborn Medicine, Kiyose Children's Hospital

⁹⁾Division of Pediatrics, Yokohama Rosai Hospital

¹⁰⁾Division of Pediatrics, Kitasato University, School of Medicine

¹¹⁾Division of Otorhinolaryngology, Nagoya City University Hospital

¹²⁾Division of Pediatrics, Meitetsu Hospital

¹³⁾Division of Pediatrics, Saiseikai Shimonoseki General Hospital

¹⁴⁾Yuukari Gakuen Hospital

¹⁵⁾Division of Pediatrics, Kurume University, School of Medicine

¹⁶⁾Pharmacology & Toxicology Research Laboratories, Meiji Seika Kaisha, Ltd.

We conducted a multicenter postmarketing clinical study to obtain arbekacin sulfate (ABK) pharmacokinetic parameters in children younger than 6 years, with the following results: Patients were divided into group A; neonates and low-birth-weight (LBW) infants ($n=7$) and group B; infants and children ($n=3$). A dose of 2–3 mg/kg of ABK was administered intravenously by infusion for 30 min, and pharmacokinetic parameters were obtained. Two LBW infants and one neonate were excluded because of infusion errors and administration of a steroid drug that may affect ABK efficacy. Maximum plasma concentrations (C_{max}) were 6.64 ± 1.13 ($\mu\text{g/mL}$) for group A ($n=4$) and 7.91 ± 1.43 ($\mu\text{g/mL}$) for group B ($n=3$), indicating no significant difference ($p=0.2429$). Steady-state volume of distributions (V_{dss}) were 0.382 ± 0.045 (L/kg) and 0.304 ± 0.060 (L/kg), and plasma half-lives ($t_{1/2}$) 3.20 ± 0.91 (h) and 1.73 ± 0.43 (h) for groups A and B. Although these were not significantly different between groups ($p=0.1049$ and 0.0515), group A means were larger. Total body clearance (Cl_{tot}) was 0.091 ± 0.017 (L/h/kg) and 0.154 ± 0.030 (L/h/kg) for groups A and B. The group B mean was significantly larger ($p=0.0148$). Predicted plasma concentrations 12 h after infusion (trough), calculated with ABK pharmacokinetic parameters, were 0.42 ± 0.25 ($\mu\text{g/mL}$) and 0.05 ± 0.04 ($\mu\text{g/mL}$) for groups A and B. ABK plasma concentration profiles of these children were similar to those of adults, which were recommended in consideration of clinical effects and safety.