

【原著・臨床】

PK/PD 解析に基づく arbekacin の至適投与法

小林 昌宏¹⁾・斉京 明子²⁾・相馬 一亥³⁾・矢後 和夫¹⁾・砂川 慶介⁴⁾¹⁾北里大学病院薬剤部*²⁾東京薬科大学薬学部³⁾北里大学医学部救命救急医学⁴⁾同 感染症学

(平成 17 年 9 月 29 日受付・平成 17 年 11 月 21 日受理)

抗 MRSA 薬の arbekacin (ABK) について、至適投与法を大規模な症例で検証した報告は少ない。今回、われわれは MRSA 肺炎患者における ABK の単回投与法と複数回投与法の有用性を比較するとともに、pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), および PK/PD パラメータに基づいた至適投与法を検討した。対象は 1998 年 4 月～2005 年 3 月に MRSA 肺炎のため ABK を 1 日 200 mg 投与された患者とし、診療録をレトロスペクティブに調査した。血中濃度は投与開始 3～7 日目の投与 1 hr 値を最高血中濃度 (C_{peak})、投与直前値を最低血中濃度 (C_{trough}) とした。エンドポイントは臨床的効果、細菌学的効果および腎機能障害発現の有無とした。解析可能患者は 111 例であった。χ² test による投与法の比較では、単回投与法が優れている傾向が認められ、臨床的有効性については統計学的に有意であった (p=0.048)。多重ロジスティック回帰分析の結果、臨床的有効性として C_{peak} [p=0.008, Odds ratio (OR) =1.27, 95% Confidential Interval (95%CI) =1.06～1.57], 細菌学的有効性として C_{peak}/MIC [p=0.016, OR =1.22, 95%CI=1.04～1.77], 腎機能障害発現として C_{trough} [p=0.002, OR =2.00, 95%CI =1.32～3.34] および患者年齢 [p=0.046, OR =1.06, 95%CI =1.01～1.14] が有意な指標とされた。腎機能障害回避のためには加齢を加味した目標 C_{trough} の設定が必要であることが示された。また目標 C_{peak} の上限設定については再考が必要であった。

Key words: arbekacin, MRSA, optimal dosage, PK/PD analysis

アミノ配糖体系抗菌薬 (AGs) である arbekacin (ABK) は、近年医療現場で重要な問題となっている methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症に対しての有用性が期待される。また、この有用性をさらに高めるために、pharmacokinetics (PK) および pharmacodynamics (PD) に基づいた投与設計の重要性が指摘されている¹⁾。

一般に AGs は濃度依存的な殺菌作用を示し、高い血中濃度を得ることで有効性が期待され、また比較的長時間の Post antibiotic effect (PAE) を有する。一方で近位尿管において能動的に細胞内に取り込まれ、高度に蓄積することにより腎毒性を発現することから²⁾、一定値以下まで血中濃度を下げる必要がある。このため、1 日量を同等とした場合、理論的には複数回投与法よりも単回投与法のほうが、より有用な投与法ということになる。実際、欧米を中心に gentamicin (GM) や amikacin (AMK) などで盛んに検討され³⁾、単回投与法が同等以上の成績を収めている。しかし、ABK については投与法の妥当性を大規模な母集団で検証した報告が少ない。

現行の添付文書上の用法・用量は、「通常、成人に対して 1

日 150～200 mg を 2 回に分けて点滴静注」と分割投与の記載となっているが、従来から指摘されているように⁴⁾、この妥当性を科学的に検証し、その結果次第では見直すことも検討する必要があると考えられる。

今回われわれは、MRSA 肺炎患者における ABK の 1 日 1 回投与法 (OD) と 1 日 2 回投与法 (TD) の有用性を比較し、また PK, PD および PK/PD パラメータを用いて臨床的効果、細菌学的効果および腎機能障害発現の有無をエンドポイントとした多重ロジスティック回帰分析による評価を加え、ABK の至適投与法を探索したのでこれを報告する。

I. 材料と方法

1. 対象

1998 年 4 月～2005 年 3 月に、北里大学病院において ABK を使用した成人患者 442 例のうち、以下の項目の「2. 調査方法・調査項目」に関する情報が収集可能で、かつ「3. MRSA 肺炎の診断基準」および「4. ABK の投与方法」の条件を満たした症例を解析対象とした。

2. 調査方法・調査項目

調査方法は診療録および検査記録を調査するレトロスペクティブな手法で行った。調査項目は性別、年齢、体重、胸部 X 線写真、体温、脈拍数、呼吸数、輸液量、尿量、白血球数、CRP、動脈血酸素分圧 (PaO₂)、血清クレアチニン値 (Scr)、MRSA 培養検査、菌数、MIC、併用薬、ABK 投与方法、ABK 投与期間および ABK 血中濃度とした。

3. MRSA 肺炎の診断基準

診断は、レトロスペクティブ調査であり判定に統一性をもたせるため、下記の基準 (a~c) を設け、これにすべて該当するものとした。

a. 入院 48 時間以降に胸部 X 線写真で新しく出現した、あるいは進行性の浸潤影を認めたもの。b. a と時期を同じくして施設基準値を超える発熱、CRP の上昇および WBC の上昇または低下を認めたもの。c. a と時期を同じくして喀痰培養にて 2 回以上 MRSA が 10⁶ CFU/mL 以上検出されたもの。なお、北里大学病院における各項目の施設基準値は、体温：37.0℃ 未満、CRP：0.3 mg/dL 以下、WBC：4,000/mm³ 以上 9,000/mm³ 未満とした。また、肺炎の重症度判定は、日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人院内肺炎の基本的考え方⁵⁾に準じ、軽症、中等症および重症に分類した。

4. ABK の投与方法

ABK は 1 日投与量として 200 mg を生理食塩液または 5% ブドウ糖液 50~100 mL に溶解し、1 回 200 mg 1 日 1 回 (OD) もしくは 1 回 100 mg 1 日 2 回 (TD) の方法で、1 回投与あたり 30 min~1 hr かけて点滴静脈内投与とした。

5. 血中濃度採血

ABK 血中濃度採血は原則として治療開始から 3~7 日目に担当医師によって実施し、投与開始 1 hr 値をピーク値 (Cpeak)、投与直前値をトラフ値 (Ctrough) とした。なお、ABK 検体採取は患者本人もしくは家族の同意の下で実施し、1 回/月を超える血中濃度測定費用は病院負担とした。

6. 血中濃度測定

血中濃度測定は TDx-アルベカシンキット[®] (アボットジャパン株式会社) を用い、蛍光免疫測定法 (Fluorescence Polarization Immunoassay) により実施した。

7. 細菌の同定および薬剤感受性測定

細菌の同定および薬剤感受性測定はマイクロウェルパネル PC41J; MICroScan[®] (DADE BEHRING 社) を用いた微量液体希釈法により実施した。測定された MIC のうち、ABK 投与開始期の MIC を primary MIC と呼ぶこととし、MIC は $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ 、 $2 \mu\text{g/mL}$ 、 $4 \mu\text{g/mL}$ 、 $8 \leq \mu\text{g/mL}$ の 4 段階に分類した。

8. 有用性の判定

エンドポイントとして臨床的効果、細菌学的効果およ

び腎機能障害発現の有無の 3 項目を用い、以下の基準に準じて判定した。

1) 臨床的効果の判定

臨床的効果は、ABK 投与終了日の所見をもって判定した。重症度判定において、重症と診断されたものは中等症以下へ改善を認めたもの、中等症と診断されたものは軽症以下への改善を認めたもの、また軽症と診断されたものは重症度判定のいずれにも該当しないところまで改善を認めたものを有効とした。

2) 細菌学的効果の判定

細菌学的効果は、ABK 投与開始から投与終了後 7 日目までの喀痰培養検査をもって判定した。連続して 2 回以上喀痰培養が陰性 (除菌) となるか菌数が減少したものを有効、それ以外を無効とした。また、期間内に検出株の ABK に対する MIC が上昇したものを MIC 上昇症例とした。

3) 腎機能障害発現の有無の判定

腎機能に対する影響は、ABK 投与開始から投与終了後 7 日目までの Scr をもって判定し、期間内に Scr が 0.5 mg/dL 以上上昇したもの、および Scr が正常値から異常値へと変動したもので、正常上限値の 120% を超えて変動したものを腎機能障害発現ありとした。なお、正常値は北里大学病院における施設基準値とし、男性：0.60 mg/dL 以上 1.10 mg/dL 未満、女性：0.40 mg/dL 以上 0.80 mg/dL 未満とした。

9. 至適投与法の検討

投与方法については、OD と TD でエンドポイントに対する有用性を比較した。このほか、患者背景として性別、年齢、体重、Scr、併用薬および重症度を、投与方法として 1 回投与量、1 日投与量および投与期間を、PK パラメータとして観測された Cpeak および Ctrough を、PD パラメータとして primary MIC を、また PK/PD パラメータとして Cpeak/MIC を用いてエンドポイントについて調査し、ABK の至適投与法を検討した。なお primary MIC については、感受性測定の結果 ABK に対する MIC が $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ のものは $1 \mu\text{g/mL}$ 、 $8 \leq \mu\text{g/mL}$ のものは $8 \mu\text{g/mL}$ として扱った。

10. 統計学的手法

統計学的処理は JMP[®] 5.01J (SAS インスティテュートジャパン株式会社) を用いた。至適投与法の検討には、エンドポイントに対する固定効果を、連続変数については Mann-Whitney U-test を、また 2 値変数の独立性の検定には χ^2 test を使用して予備的に探索し、両側危険率 10% 以下を統計学的に有意とし、エンドポイントに対する共変量候補とした。予備的に抽出された共変量候補で医学生理学的に妥当な患者背景因子、PK、PD および PK/PD パラメータの、エンドポイントに対する有意性を多重ロジスティック回帰分析によって探索的に求めた。それぞれ両側危険率 5% 以下を統計学的に有意と

Table 1. Patients' clinical characteristics

		OD Median (Range)	TD Median (Range)	p-value
No. of patients		46	65	
Gender	(male/female)	32/14	41/24	0.479
Age	(years)	65 (23-90)	68 (29-91)	0.230
Body weight	(kg)	53.0 (31.7-78.5)	53.3 (26.0-80.0)	0.354
Serum creatinine	(mg/dL)	0.75 (0.20-2.31)	0.67 (0.18-1.82)	0.366
Disease severity	(Severe/Moderate/Mild)	22/17/7	29/22/14	0.413
Combination of other antibiotics		19	31	0.444
Daily dose of ABK	(mg/kg)	3.75 (2.54-6.31)	3.77 (2.50-7.69)	0.390
Duration of ABK treatment	(days)	8 (3-31)	7 (3-34)	0.482
Primary MIC	($\leq 1/2/4/8 \leq$: $\mu\text{g/mL}$)	32/11/1/0	48/16/1/0	0.388
Cpeak	($\mu\text{g/mL}$)	8.7 (3.8-18.5)	6.3 (1.9-14.9)	0.013
Ctrough	($\mu\text{g/mL}$)	0.5 (0.0-6.0)	0.9 (0.0-6.1)	0.020
Cpeak/MIC		7.7 (1.2-16.3)	4.8 (1.9-14.9)	0.018

OD: once a daily (arbekacin 200 mg \times 1), TD: twice a daily (arbekacin 100 mg \times 2)

ABK: arbekacin, MIC: minimal inhibitory concentration

Cpeak: the serum arbekacin concentrations 1 hour after administration

Ctrough: the serum arbekacin concentrations immediately before administration

Table 2. Comparison of efficacy and nephrotoxicity of OD and TD dosing regimens

	OD	TD	p-value
No. of patients	46	65	
Clinical effectiveness	32 (69.6%)	34 (50.8%)	0.048
Bacteriological effectiveness	19 (41.3%)	19 (29.3%)	0.276
MIC elevation	8 (17.4%)	10 (15.4%)	0.693
Nephrotoxicity expression	5 (10.9%)	10 (15.4%)	0.493

OD: once a daily (arbekacin 200 mg \times 1), TD: twice a daily (arbekacin 100 mg \times 2)

MIC: minimal inhibitory concentration

した。

II. 結 果

1. 対象症例

442例のうち、「I. 材料と方法」の「2. 調査方法・調査項目」に関する情報が収集不可能であった188例、「3. MRSA肺炎の診断基準」に合致しなかった224例、「4. ABKの投与方法」に合致しなかった113例(重複あり)を除外した111例を解析対象とした。解析対象の患者背景は、性別(男性/女性):73/38,年齢(years):65.3 \pm 14.6(mean \pm SD,以下同),体重(kg):53.6 \pm 11.7,Scr(mg/dL):0.69 \pm 0.43,投与方法(OD/TD):46/65,ABK投与量(mg/kg/day):3.93 \pm 0.93,ABK投与期間(days):9.1 \pm 5.4,抗菌薬の併用(有/無):50/61,重症度(重症/中等症/軽症):51/39/21であった。また,観測されたPKおよびPK/PDパラメータの中央値はそれぞれCpeak($\mu\text{g/mL}$):8.3, Ctrough($\mu\text{g/mL}$):0.6, Cpeak/MIC:6.9であった。

2. 投与方法の比較

投与方法の比較では,ODとTDとで患者背景に有意差は認められなかったが,観測されたPKおよびPK/PD

パラメータには有意差が認められた(Table 1)。各エンドポイントについて,臨床的に有効と判定されたものは59.5%(66/111)で,ODが有意に優れていた($p=0.048$)。細菌学的に有効と判定されたものは34.2%(38/111)で,ODが高率であったが統計学的な有意差は認められなかった。MIC上昇例は16.2%(18/111)で,ODとTDとでほぼ同等であった。腎機能障害発現ありと判定されたものは13.5%(15/111)で,TDが高率であったが統計学的な有意差は認められなかった(Table 2)。

3. 至適投与方法の検討

各エンドポイントに対する予備探索において,臨床的有効性に対して有意とされた因子は投与方法のほか,投与期間,体重あたりの1回投与量およびCpeak,細菌学的有効性に対して有意とされた因子は,Cpeak/MICおよびprimary MICであった。腎機能障害発現に対して有意とされた因子は,年齢,CpeakおよびCtroughであった(Tables 3~5)。多重ロジスティック回帰分析による各エンドポイントと共変量との関係は,臨床的有効性に対してはCpeakが,細菌学的有効性に対してはCpeak/MICが,また腎機能障害発現に対してはCtroughおよび年齢

Table 3. Significant predictors for clinical efficacy in preliminary analysis

Predictor	Effective Median (Range)	Not effective Median (Range)	p-value
Dosing regimen (OD/TD)	32/34	14/31	0.048
Single dose (mg/kg)	2.7 (1.3-5.0)	2.2 (1.3-6.3)	0.018
Duration of ABK therapy (days)	9 (3-31)	7 (3-34)	0.067
Cpeak ($\mu\text{g/mL}$)	8.6 (3.8-18.5)	6.8 (1.9-13.3)	0.017

OD: once a daily (arbekacin 200 mg \times 1), TD: twice a daily (arbekacin 100 mg \times 2)

ABK: arbekacin, Cpeak: the serum arbekacin concentrations 1 hour after administration

Table 4. Significant predictors for bacteriological efficacy in preliminary analysis

Predictor	Effective Median (Range)	Not effective Median (Range)	p-value
Primary MIC ($\mu\text{g/mL}$)	1 (1-2)	1 (1-4)	0.030
Cpeak/MIC	8.6 (3.1-18.5)	5.1 (1.2-16.3)	0.008

MIC: minimal inhibitory concentration

Cpeak: the serum arbekacin concentrations 1 hour after administration

Table 5. Significant predictors for the nephrotoxicity in preliminary analysis

Predictor	Nephrotoxicity (-) Median (Range)	Nephrotoxicity (+) Median (Range)	p-value
Age (years)	65 (23-91)	76 (55-88)	0.005
Cpeak ($\mu\text{g/mL}$)	7.7 (1.9-14.9)	9.3 (4.4-18.5)	0.028
Ctrough ($\mu\text{g/mL}$)	0.5 (0.0-5.4)	2.6 (0.6-6.1)	< 0.001

Cpeak: the serum arbekacin concentrations 1 hour after administration

Ctrough: the serum arbekacin concentrations immediately before administration

Table 6. Multi logistic regression model for the efficacy and the nephrotoxicity

	Predictor	p-value	Odds ratio	95%CI
Clinical efficacy	Cpeak	0.008	1.27	1.06-1.57
Bacteriological efficacy	Cpeak/MIC	0.016	1.22	1.04-1.77
Nephrotoxicity	Ctrough	0.002	2.00	1.32-3.34
	Age	0.046	1.06	1.01-1.14

Cpeak: the serum arbekacin concentrations 1 hour after administration

Ctrough: the serum arbekacin concentrations immediately before administration

MIC: minimal inhibitory concentration, 95%CI: 95% confidential interval

が有意な因子となった (Table 6)。

III. 考 察

ABK がわが国初の抗 MRSA 薬として 1990 年に承認販売されて以来、約 15 年が経過した。当時すでに、薬物の投与量や濃度と菌数や菌の死滅速度との関係を組み合わせた PK/PD 解析による抗菌薬の評価が報告され⁶⁾、その後、科学的根拠に基づいた医薬品適正使用における PK/PD 解析の重要性についての認識は急速に高まった。PK/PD 解析の検討は今なお目覚ましい勢いで発展を続けている。しかし、その一方で臨床症例における PK/PD 解析の報告はまだ少ない。本研究は、このような背景をうけて、ロジスティック回帰分析を用いて ABK の至適投与法について検討したものであり、有効性や安全性

のアウトカムに対する有意な因子を探索し、さらにその期待値の算出を試みた。対象患者について、Primary MIC の分布は、2000 年に全国 100 施設で実施されたサーベイランスの報告値⁷⁾とほぼ一致しており、また臨床的有效率は、判定基準が一部異なるものの ABK 市販後調査の成績と同等であった。以上から、本研究はわが国における MRSA 肺炎に対する ABK の使用実態を反映するのに適当な母集団であると考えられる。

OD と TD との有用性の比較では、総合的に OD のほうが優れている傾向があり、臨床的有效性については統計学的有意差をもって優れていた。これは、PK/PD 解析の結果とも整合性がとれている。なお Gilbert は⁸⁾、GM や AMK を中心に実施されたメタ分析の成績を総括し、

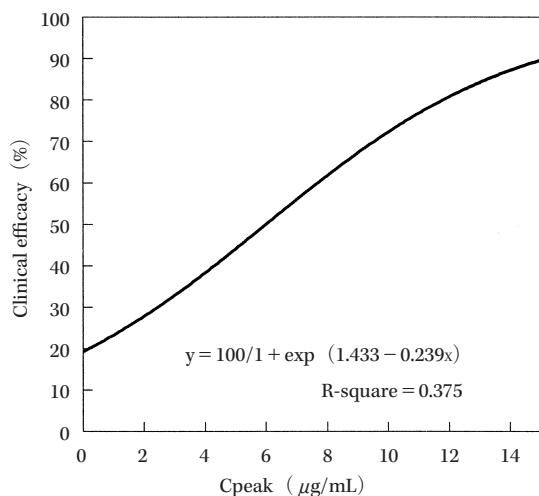


Fig. 1. Model-predicted probability of clinical efficacy as a function of Cpeak.

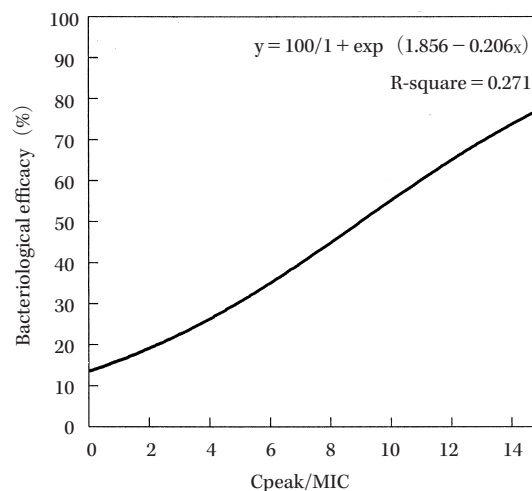


Fig. 2. Model-predicted probability of bacteriological efficacy as a function of Cpeak/MIC.

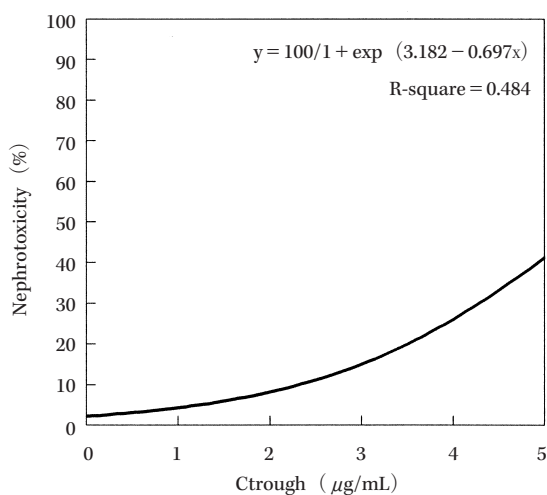


Fig. 3. Model-predicted probability of the nephrotoxicity as a function of Ctrough (patient age; median fixed).

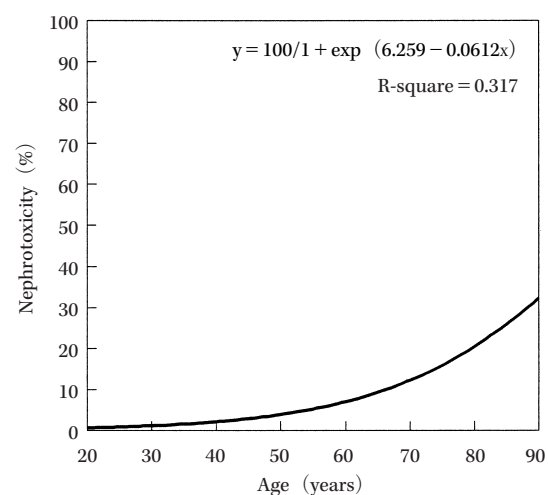


Fig. 4. Model-predicted probability of the nephrotoxicity as a function of patient age (Ctrough; median fixed).

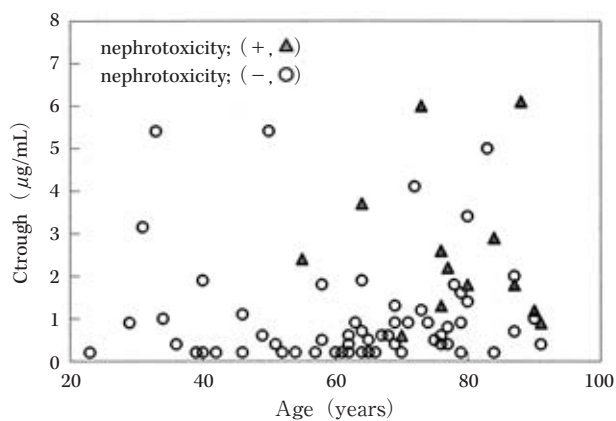


Fig. 5. Scatter plot of age versus Ctrough and the nephrotoxicity.

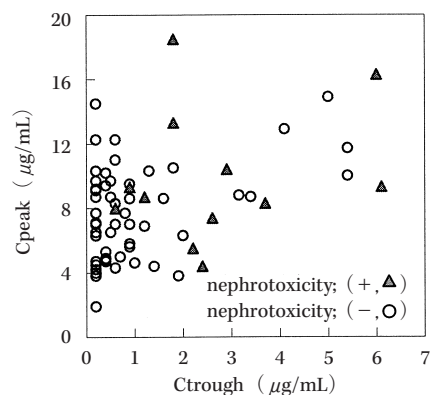


Fig. 6. Scatter plot of Cpeak versus Ctrough and the nephrotoxicity

心内膜炎など一部の患者群を除いて単回投与が多数回投与と比較して有効性、安全性の面で少なくとも同程度であるエビデンスは十分にあり、もうこれ以上のメタ分析は不要であると述べている。

PK, PD および PK/PD パラメータを含めた至適投与法の検討において、臨床の有効性に対しては、AGs の特性どおり最高血中濃度を上昇させるような要素が予備探索で抽出され、最終的には Cpeak が有意とされた。一般に ABK の目標 Cpeak は $7 \mu\text{g/mL}$ 以上とされるが、 $7 \mu\text{g/mL}$ における有効率の期待値は約 55% であり (Fig. 1)、目標濃度としてはやや不十分である印象を受けた。また、細菌学的有効性に対しては primary MIC を考慮する必要性が示された (Fig. 2)。ただし 2000 年の全国調査⁷⁾では、ABK に対する MIC が $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ の株の内訳は、 $0.25 \mu\text{g/mL}$ が 5.0%、 $0.5 \mu\text{g/mL}$ が 61.7%、 $1 \mu\text{g/mL}$ が 33.3% と報告されており、 $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ の株の多くは $0.5 \mu\text{g/mL}$ の株が占めており、今回算出した MIC $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ の症例における Cpeak/MIC は、実際よりも低く見積もられている可能性がある。一方、腎機能障害の発現に対しては Ctrough および年齢が有用な指標となることが示された (Figs. 3, 4)。腎機能障害回避のためには、Ctrough として $2 \mu\text{g/mL}$ 以下が推奨されているが、高齢者では Ctrough が上昇しやすだけでなく、Ctrough がコントロールされていても腎機能障害が発現しやすく (Fig. 5)、加齢を加味した目標 Ctrough を設定する必要があると考えられた。

なお、Cpeak は腎機能障害回避のために $12 \mu\text{g/mL}$ を超えないことが望ましいとされている。本研究においては、予備探索の段階では Cpeak が腎機能障害発現の候補とされたが、最終的に得られたモデルには含まれなかった。ABK の生体内からの消失が 1-コンパートメントモデルに従う⁹⁾と仮定した場合、Cpeak が $12 \mu\text{g/mL}$ を超えると、Ctrough を $2 \mu\text{g/mL}$ 以下へと低下させるためには 2.5~3 半減期以上の時間が必要になるため、クリアランスの低下や分布容積の増大を認める患者では、半減期が延長し Ctrough が蓄積する。本研究においても、Cpeak と Ctrough の間には交互作用の存在が認められ、Cpeak の腎機能障害に対する関与は、Ctrough の上昇を介した間接的なものであると考えられた (Fig. 6)。一方、臨床の有効性については 80% 期待値が約 $12 \mu\text{g/mL}$ となり、それ以上の濃度では Cpeak の上昇に対する有効性獲得の期待値の上昇の度合いがある程度頭打ちとなるのに対して、細菌学的有効性については Cpeak が $12 \mu\text{g/mL}$ 以下の状況下では、MIC が $2 \mu\text{g/mL}$ 以上の株に対する Cpeak/MIC が不十分であることが示唆される。腎毒性のメカニズムからも、Cpeak が腎機能障害に直接影響しているとは考えがたいが、Cpeak の上限設定や初期投与設計に MIC を加味するか否かについては、患者背景をよく評価したうえリスクとベネフィットの両者を考慮

して検討する必要がある。

以上から、ABK の使用に際しては OD による投与が優先されるべきと考えられ、目標 Cpeak は $9\sim 10 \mu\text{g/mL}$ 程度必要と考えられた。MIC が $2 \mu\text{g/mL}$ 以上の株で細菌学的有効性を目指す場合には、より高い Cpeak が必要と示唆されたが、投与設計に MIC を加味する必要性や安全面を考慮した Cpeak の上限設定は、患者リスクレベル¹⁰⁾に応じて対応すべきと考えられた。腎機能障害の回避には、加齢を加味した目標 Ctrough の設定が必要と示唆された。すなわち、すべての患者に同じ治療域を適用するのではなく、年齢やリスクレベルに応じて治療域自体を患者ごとに設定していく努力が望まれる。

欧米においては、すでに AGs の単回投与法が承認されており、AGs の標準的な投与法として普及している。さらに、PK/PD パラメータを臨床導入することにより死亡率を低下させ治療成績を向上させた報告¹¹⁾も存在する。一方でわが国では、Therapeutic Drug Monitoring (TDM) による投与設計の患者個別化は普及しつつあるものの、PK/PD の臨床導入はおろか、AGs の単回投与法の標準化もままならない状況である。近年、適応外使用が常態化している効能・効果、用法・用量について、製薬企業に承認を取得するよう指導を求める各都道府県衛生局長宛の通知が出され¹²⁾、医学薬学上公知とみなされる場合には臨床試験が免除されることがあるとされた。ただし、この「公知」の条件は、海外で承認がありかつ十分な資料 (申請資料または国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された論文・総説など) がある場合、または公的な研究事業委託研究などにより実施された臨床試験成績がある場合とされており、現在のところ ABK はこの条件を満たしていない。このような状況のなかで、本研究が ABK の適正な投与法実現への契機となれば幸いである。

謝 辞

本研究を実施するにあたり、多大なる御指導および御協力をいただきました近藤留美子博士、木村利美博士、国分秀也先生をはじめ北里大学病院薬剤部、北里大学医学部感染症学および北里大学医学部救命救急医学の諸先生方に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Breimer D D, Danhof M: Relevance of the application of pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling concepts in drug development. *Clin Pharmacokinet* 32: 259~267, 1997
- 2) Silverblatt F J, Kuehn C: Autoradiography of gentamicin uptake by the rat proximal tubule cell. *Kidney Int* 15: 335~345, 1979
- 3) Bailey T C, Little J R, Littenberg B, et al: A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 24: 786~795, 1997
- 4) 松野恒夫: 抗 MRSA 薬アルベカシンの血中濃度と臨

- 床効果。DMW 日本語翻訳版 18: 1005~1007, 1996
- 5) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会 編: 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人院内肺炎診療の基本的考え方。日本呼吸器学会, 東京, 2002
 - 6) van Ogtrop M L, Mattie H, Guiot H F, et al: Comparative study of the effects of four cephalosporins against *Escherichia coli* in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 34: 1932~1937, 1990
 - 7) 蔵園瑞代, 山田恵子, 平中洋子, 他: MRSA の疫学動向と各種抗菌薬の抗菌活性について。日化療会誌 50: 494~499, 2002
 - 8) Gilbert D N: Editorial response: Meta-analyses are no longer required for determining efficacy of single daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 24: 816~819, 1997
 - 9) Taylor W J, Finn A L: Individualizing of drug therapy; *Practical Applications of Drug Monitoring*. p. 67~147, Gross, Townsend, Frank Inc., NY, 1981
 - 10) 賀来満夫: 病院感染におけるリスクアセスメント。 *Infect Control* 9: 1396~1399, 2000
 - 11) Scaglione F: Can PK/PD be used in everyday clinical practice. *Int J Antimicrob Agents* 19: 349~353, 2002
 - 12) 研第4号, 医薬審第104号厚生省健康政策局研究開発振興課長, 厚生省医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日付)

Pharmacokinetic and pharmacodynamic (PK/PD) analysis to determine the optimal method of arbekacin administration

Masahiro Kobayashi¹⁾, Akiko Saikyo²⁾, Kazui Soma³⁾, Kazuo Yago¹⁾ and Keisuke Sunakawa⁴⁾

¹⁾Pharmacy of Kitasato University Hospital, 1-15-1 Kitasato, Sagami-hara, Kanagawa, Japan

²⁾Pharmaceutical Science Division, Tokyo University of Pharmacy and Life Science

³⁾Emergency and Critical Care Medicine, Kitasato University School of Medicine

⁴⁾Infectious Diseases, Kitasato University School of Medicine

Few large-scale studies have studied the optimal administration of arbekacin (ABK), an anti-MRSA drug. In this study, we compared the efficacy between once and twice daily administrations of ABK in patients with MRSA pneumonia to determine the optimal administration method based on pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) parameters. The subjects were patients with MRSA pneumonia in whom ABK had been administered at a dose of 200 mg per day and who had been treated between April 1998 and March 2005. All medical records were investigated retrospectively. The serum concentrations at 1 hour after ABK administration on administration days 3 to 7 were defined as the maximum serum concentrations (C_{peak}), and the serum concentrations immediately before administration were regarded as the minimum blood concentrations (C_{trough}). The endpoints were clinical and bacteriological efficacy and the existence/absence of renal dysfunction. One hundred eleven patients were eligible for analysis. When single and repeated administration regimens were compared using the χ^2 test, single administration regimen produced significantly better results and clinical efficacy ($p = 0.048$). In multiple logistic regression analyses, the significant index for clinical efficacy was C_{peak} [$p = 0.008$, Odds ratio (OR) = 1.27, 95% confidential interval (95% CI) = 1.06-1.57], that for bacteriological efficacy was C_{peak}/MIC [$p = 0.016$, OR = 1.22, 95% CI = 1.04-1.77], and those for onset of renal dysfunction were C_{trough} [$p = 0.002$, OR = 2.00, 95% CI = 1.32-3.34] and patient's age [$p = 0.046$, OR = 1.06, 95% CI = 1.01-1.14]. A target C_{trough} value according to age should be established to prevent renal dysfunction. Further studies are required to establish the upper limit of the C_{peak} value.