

PK-PD 理論に基づいたアミノグリコシド系抗菌薬の投与回数別臨床効果と副作用の検討

西 圭史¹⁾・金井 隆安¹⁾・永井 茂¹⁾・篠原 高雄¹⁾・小林 治²⁾・河合 伸²⁾

¹⁾ 杏林大学医学部付属病院薬剤部*

²⁾ 杏林大学医学部総合医療学教室

(平成 20 年 5 月 2 日受付・平成 20 年 7 月 10 日受理)

アミノグリコシド系抗菌薬 (AGs) における PK-PD (pharmacokinetics-pharmacodynamics) パラメーターは C_{max}/MIC とされており、その投与方法は 1 日 1 回投与 (once a day, OD) が 1 日複数回投与 (multiple daily dose, MDD) より臨床効果や副作用抑制に有利であるとされている。これを検証する目的で、杏林大学医学部付属病院において 2006 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までの期間に amikacin (AMK), dibekacin (DKB), gentamicin (GM), isepamicin (ISP), tobramycin (TOB) が投与された 362 症例について、OD 群と MDD 群について臨床効果と副作用についての比較検討を行った。結果、ピーク濃度が有効濃度域に達していなかったのは AMK と GM の MDD 群、投与日数では GM の OD 群と ISP の MDD 群が有意 ($GM: p=0.0226$, $ISP: p=0.0263$) に短期であり、末梢血白血球数と血清 CRP 値の変化、検出菌消失の有無では両群間に有意な差はなかった。副作用では ISP の MDD 群で有意に血清 Cr 値の上昇はみられなかった ($p=0.0465$)。両群の比較において OD 群のピーク値は有効濃度域に達していたが、投与日数以外に MDD 投与群との効果の差は認められず、副作用についても差が認められない結果となった。臨床で投与される用法用量では PK-PD 理論から予測される効果と副作用の差を明らかに検証することはできなかったが、今後は AGs の投与量の増量を含めた投与法の再検討が必要と示唆された。

Key words: aminoglycosides, PK-PD parameters, once a day, therapeutic drug monitoring

アミノグリコシド系抗菌薬 (以下 AGs) の臨床効果は PK-PD パラメーターである C_{max}/MIC が相関し、この値が高ければ高いほど優れた臨床効果が得られると報告されている^{1,2)}。

しかし、PK-PD を考慮せず、添付文書どおりの用法用量にて AGs を投与する結果、期待するほど効果が得られない場合や、それが長期投与につながり、結果として腎障害を起こす症例も見受けられる。この原因は、投与量 (1 回投与量) が過少でピーク濃度が十分に上がらず、また投与回数が増えることでトラフ濃度が一定濃度以下に下がる前に次の投与が開始になり腎臓が常に AGs に曝露され腎障害を来すとされている³⁾。これらを解決すべく PK-PD 理論に従うと、1 日投与量を分割せずに 1 日 1 回投与 (once a day, OD) とすることによって C_{max} が上昇するため臨床効果が期待でき、また投与間隔の延長によってトラフ濃度が十分に下降するため腎障害などの副作用の発生が抑制されることが期待できる。すなわち、OD 群が 1 日複数回投与 (multiple daily dose, MDD) と比較して臨床効果と腎障害発生防止に優れているといえる。このような、AGs に関する PK-PD 理論の臨床的有用性を検証する目的で、本施設において 2006 年 1 年間における AGs 系抗

菌薬 5 種類が投与された症例を OD 群と MDD 群に分け、各群における平均 1 回投与量やシミュレーションから得られる予測ピーク濃度、臨床効果、併用抗菌薬と副作用発現について調査し比較検討した。

I. 対象および方法

1. 調査対象

2006 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までの期間に杏林大学医学部付属病院で amikacin (AMK), dibekacin (DKB), gentamicin (GM), isepamicin (ISP), tobramycin (TOB) を投与された 457 症例のうち、小児科と小児外科および救命救急センターを除く 362 症例を対象とした。

2. 調査方法

1) 平均 1 回投与量を調査し、シミュレーションから得られるピーク濃度を求めた。ピーク濃度の計算には M. E. Winter の Basic Clinical Pharmacokinetics 中の AGs の分布容積とピーク濃度の式⁴⁾を用い (Table 1-a)、治療域としてのピーク濃度は日本感染症学会・日本化学療法学会「抗菌薬使用のガイドライン」中の AGs ピーク濃度⁵⁾により評価した (Table 1-b)。

2) 臨床効果として、投与日数、投与前後の末梢白血球数および血清 CRP 値の変化と細菌学的効果として投与開始前 3 日間までに採取された検体から培養同定された添付文書上で適応のある細菌の投与終了後の消失状況を指標として評価した。末梢白血球数および血清 CRP 値の効果判定基準には日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」の効果判定の指標と基準⁶⁾を用い、(Table 1-c)、細菌学的効果では投与前後で同一検体から同定された細菌が消失を認めた場合を「効果+」と判定した。また、併用注射薬は AGs が投与された期間中に併用された抗菌注射薬を富士通オーダーリングシステムから抽出した。

3) 副作用として、血清クレアチニン値 (SCr) の変動を富士通オーダーリングシステムとトーショー調剤支援システムから抽出した。副作用としての SCr 変化基準は医薬品副作用の重篤度分類基準 (厚生省ガイドライン)⁷⁾を用い「グレード 1」を基準とした (Table 1-d)。

4) 統計処理

統計処理は投与日数の変化には student の t 検定、末梢白血球数、血清 CRP 値、菌の消失、および SCr の変化には Fisher の正確確率検定を行い、 $p < 0.05$ をもって有意差ありと評価した。

II. 結 果

各 AGs 投与症例の背景となる詳細を表に示す (Table 2)。

1) 1 回平均投与量が添付文書に記載のある 1 回用量を超えていたものは AMK の OD 群のみで AMK と ISP の OD 群が MDD 群に比して有意に高用量であった。シミュレーションから得られるピーク濃度が有効血中濃度に達していたのは全 OD 群と DKB, ISP, TOB の MDD 群であった (Table 3, Fig. 1)。

2) 投与日数では GM の OD 群と ISP の MDD 群が有意に短期投与 (GM: $p = 0.0226$, ISP: $p = 0.0263$) であったが、末梢白血球数、血清 CRP 値の変化と投与前後での菌の検出状況についてはどの AGs においても有意差はなく、有効な症例も末梢白血球数、血清では 40% 未満、投与前後での菌の検出状況では 13% 未満であった (Table 3)。

併用薬については AGs 単剤投与もあったが、ほとんどの症例で多剤併用療法が行われており、 β ラクタム系抗菌薬との併用が多くみられる傾向があった。平均すると AGs に加え 1 薬剤併用の症例が多かった (Table 4)。

3) 腎障害においては ISP の MDD 群で有意に SCr の上昇がなかった ($p = 0.0465$) (Table 3)。なお、DKB については 89 症例中 88 例が OD 群であり比較できないため効果と副作用の比較検討からは除外した。

III. 考 察

Thomas ら⁸⁾や Mirza ら⁹⁾の報告によると、AGs 系抗菌薬の投与法の違いによる効果については、OD 群と MDD

Table 1-a. Equation of peak concentration

$$\text{Peak concentration } (\mu\text{g/mL}) = \frac{\text{dose (mg)}}{\text{wt (kg)} \times 0.25 \text{ (L/kg)}}$$

Table 1-b. Target serum AG peak concentration

Therapeutic plasma concentration	
DKB	
GM	5-10 $\mu\text{g/mL}$
TOB	
AMK	
ISP	15-20 $\mu\text{g/mL}$

Table 1-c. Clinical efficacy index and standard

Antipyretic: < 37°C
Improvement in WBC: normalization
Improvement in CRP: < 30% of maximum
Clear improvement in chest X-rays

Table 1-d. Serious degree classification of adverse effects

	grade 1	grade 2	grade 3
SCr (mg/dL)	$\geq N$	≥ 2	≥ 4
N: Normal value upper limit each institution (1.0 mg/dL in Kyorin University Hospital)			

群では効果と副作用は同等とされている。一方で、近年 AGs の PK-PD 理論に基づいた投与方法としては、OD 投与と 1 回投与量の増量が臨床効果増強および副作用防止の観点から推奨されている¹⁰⁾。Craig ら¹¹⁾は AGs の効果を得るためには $C_{\text{max}}/\text{MIC} \geq 8 \sim 10$ が条件、としているが、後藤ら¹²⁾の報告によれば、当該施設で最も良く投与されている AMK を例に挙げると、*Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC_{90} は 4 $\mu\text{g/mL}$ であり上記の条件を満たすためには M.E.Winter の Basic Clinical Pharmacokinetics 中の AGs の分布容積とピーク濃度の式⁴⁾を用いると、最低でも AMK 8 mg/kg を OD にて投与する必要がある。しかし、本報告の結果からは、1 回投与量は添付文書の用法用量の範囲内で投与される場合が多く、その範囲を唯一超えて MDD 群と比しても有意に投与量の多かった AMK の OD 群においても添付文書の上限 200 mg を 231 mg とわずかに上回るにすぎず、全 OD 群でシミュレーションした C_{max} は治療域に達してはいたものの ISP 以外では低値となり $C_{\text{max}}/\text{MIC} \geq 8 \sim 10$ の条件を満たすことができなかった。結果として高い C_{max} が効果と結びつくといわれているが、用法用量に従えば C_{max} は高値にならず、また MIC が高い菌に対する治療となれ

Table 2. Patient profiles

	AMK		DKB		GM				
	OD	MDD	OD	MDD	OD	MDD			
cases	64	38	88	1	25	21			
gender (male/female)	30/34	28/10	61/27	1/0	10/15	11/10			
age (range)	60.5 (12-100)	61.2 (7-96)	65.2 (33-86)	30	51.1 (2-86)	69.3 (18-87)			
body weight [kg] (range)	54.5 (30-90.5)	52.3 (36-83.2)	59.6 (35-88.8)	46.2	45.4 (32-64)	54 (36.4-65)			
number of department of prescription	urology hematology cardiovascular surgery neuropsychiatry reconstructive surgery respiratory medicine cardiovascular medicine neurosurgery thoracic surgery geriatric medicine otolaryngology surgery gastrointestinal surgery nephrology orthopedic surgery breast surgery ophthalmology	22 14 5 5 4 2 2 2 1 1 1 1 1 1 1 1 1	gastrointestinal surgery thoracic surgery ophthalmology respiratory medicine hematology neurosurgery stroke emergency department reconstructive surgery general medicine orthopedic surgery endocrinology urology	10 6 5 4 3 2 2 1 1 1 1 1 1 1 1 1	83 2 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	otolaryngology surgery neurosurgery cardiovascular surgery urology nephrology neuropsychiatry dermatology cardiovascular medicine respiratory medicine orthopedic surgery nephrology rheumatology	11 5 2 2 2 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	cardiovascular surgery gastrointestinal surgery cardiovascular medicine geriatric medicine general medicine dermatology neurosurgery orthopedic surgery nephrology	4 4 3 3 2 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
	ISP		TOB						
	OD	MDD	OD	MDD					
cases	65	19	33	8					
gender (male/female)	36/29	8/11	15/18	8/0					
age (range)	57.6 (20-90)	56.1 (18-92)	75.3 (35-97)	75.5 (68-89)					
body weight [kg] (range)	57.7 (30-89)	57.1 (37-72.8)	50.9 (34.5-78.3)	54.9 (51.6-58)					
number of department of prescription	hematology urology obstetrics ophthalmology neurosurgery orthopedic surgery general medicine gastrointestinal surgery	24 24 8 3 3 1 1 1	urology ophthalmology orthopedic surgery obstetrics	8 7 2 2 2 1 1 1	cardiovascular surgery hematology breast surgery cardiovascular medicine neurology nephrology neurosurgery	26 2 2 1 1 1 1 1	neurosurgery thoracic surgery cardiovascular medicine neuropsychiatry orthopedic surgery	4 1 1 1 1 1 1 1	

ば基準の有効血中濃度を超え、さらに高くする必要もあり 1 回投与量の増量が必要と考えられた。しかし本施設

では OD 群でさえ投与量が過少であり MDD 群との間での臨床効果には有意差は検出されず、今回の設定した基

Table 3. Results of clinical efficacy and nephrotoxicity in OD and MDD

	AMK		p	DKB		p	GM		p	ISP		p	TOB		p
	OD	MDD		OD	MDD		OD	MDD		OD	MDD		OD	MDD	
cases	64	38		88	1		25	21		65	19		33	8	
dose (mg)	234	142	< 0.001	100	100	-	57	40	0.096	382	232	< 0.001	73	68	0.580
peak concentration ($\mu\text{g/mL}$)	17.2	10.9	0.002	6.7	8.7	-	5.0	3.0	0.329	26.5	16.3	0.140	5.7	5.0	0.581
administration [days](range)	6.7 (1-22)	9.0 (2-41)	0.099	-	-	-	6.6 (1-22)	12.2 (2-37)	0.023	5.8 (1-16)	4.5 (1-8)	0.026	4.6 (1-44)	4.8 (4-22)	0.076
improved of WBC	16 (25%)	10 (26.3%)	0.930	-	-	-	2 (8%)	5 (23.8%)	0.220	18 (27.8%)	7 (36.8%)	0.569	1 (3.0%)	1 (12.5%)	0.356
improved of CRP	16 (25%)	9 (23.7%)	0.929	-	-	-	3 (12%)	8 (38.1%)	0.080	19 (29.2%)	5 (26.3%)	0.967	2 (6.1%)	1 (12.5%)	0.488
bacterial effect	4 (6.3%)	3 (7.9%)	0.930	-	-	-	4 (16%)	1 (4.8%)	0.357	3 (4.6%)	0 (0%)	0.802	0 (0%)	1 (12.5%)	0.195
rise of SCr beyond normal	19 (29.7%)	12 (31.6%)	0.983	-	-	-	7 (28%)	11 (52.4%)	0.132	23 (35.4%)	2 (10.5%)	0.047	14 (42.4%)	2 (25%)	0.447

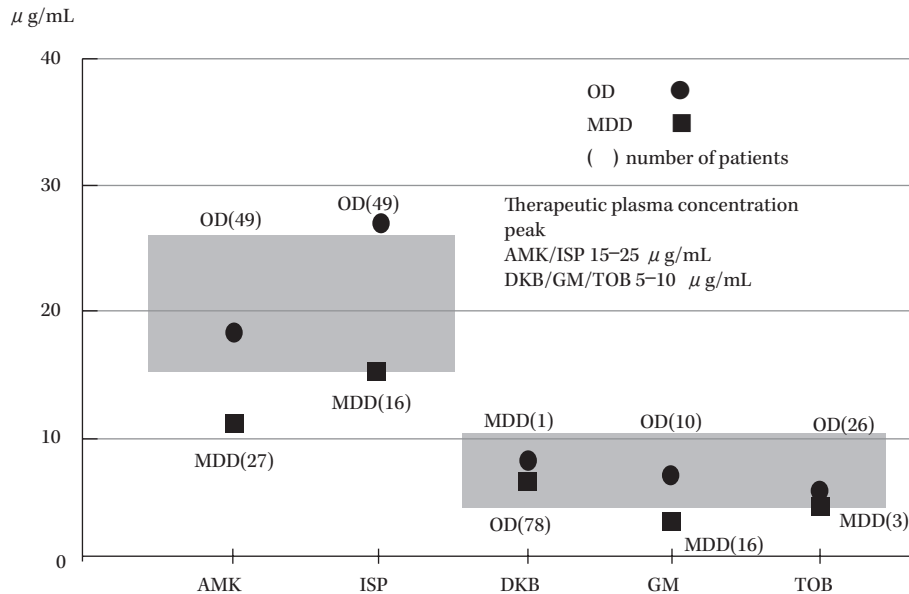


Fig. 1. A predict value of the peak concentration of OD and MDD groups in each AGs.

準では有効な症例も半数に達しなかったと考えられた。投与日数においてはGMではOD群, ISPではMDD群が有意に短期投与であり, 他3薬剤はOD群が短期の傾向にあったが有意差は検出されなかった。ISPでMDD群が有意に短期投与となった理由としては, 血液内科は調査期間中にISPをODで最も多く投与していた2診療科のうちの一つであり, 詳細は示していないが血液内科に限った平均投与日数は12.3日と長期になり, この影響でMDD群が短期になったと考えられた。一般的にAGsは速やかな殺菌効果が得られることが知られているが, 投与量が過少なため効果発現する時間に影響を及ぼし投与日数に差が出なかったと考えられる。調査項目として併用抗菌薬の調査も行ったが, 併用抗菌薬のPK-PDや投与日数, AGsとの投与順序, また主にペニシリン系で注意を要する配合変化を考慮するとさまざまな要因

が影響することが考えられ, 今回はAGsの有効血中濃度のみで効果や副作用の判定を行ったが, 今後は併用薬も考慮して有効な投与方法を評価する必要性が考えられた。

副作用の腎障害についてはISPのみ期待とは逆のMDD群でSCrの変動が少なかった。ISPは添付文書で唯一, 静注の1日1回投与の記載があるAGsでありOD群ではピーク濃度は治療域を超えて, その結果トラフ値が安全域まで下がらずに次回投与が開始になり, それに比べMDD群のシミュレーションしたピーク濃度は治療域下限であり, 次回の投与まで十分に血中濃度が下がるため腎毒性はAGsのなかでも低い薬剤とされるが¹³⁾, OD群では腎毒性が高いと考えられた。今後のISPの1日1回投与については投与間隔延長の必要性が示唆された。他のAGsについてはThomasら⁸⁾やMirzaら⁹⁾の報

Table 4. Results of antimicrobial agent combination

number of combination agent	AMK		DKB		GM		ISP		TOB	
	OD	MDD	OD	MDD	OD	MDD	OD	MDD	OD	MDD
carbapenem	10 (14.1%)	4 (8.7%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (21.4%)	1 (4.8%)	7 (10.8%)	6 (31.6%)	2 (5.9%)	1 (12.5%)
cephalosporin	22 (31.0%)	13 (28.3%)	1 (1.1%)	0 (0%)	8 (28.6%)	2 (9.5%)	10 (15.4%)	8 (42.1%)	0 (0%)	1 (12.5%)
cephamycin	1 (1.4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3.1%)	1 (5.3%)	0 (0%)	0 (0%)
fosfomycin	1 (1.4%)	1 (2.2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
glycopeptide	7 (9.9%)	9 (19.6%)	1 (1.1%)	0 (0%)	2 (7.1%)	1 (4.8%)	2 (3.1%)	1 (5.3%)	0 (0%)	0 (0%)
lincomycin	2 (2.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (12.5%)
erythromycin	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.9%)	0 (0%)
oxacephem	11 (15.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (21.5%)	0 (0%)	23 (67.6%)	0 (0%)
penicillin	10 (14.1%)	7 (15.2%)	84 (95.5%)	1 (100%)	7 (25.0%)	9 (42.9%)	24 (36.9%)	1 (5.3%)	6 (17.6%)	0 (0%)
quinolone	1 (1.4%)	6 (13.0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (7.1%)	0 (0%)	2 (3.1%)	1 (5.3%)	1 (2.9%)	1 (12.5%)
nomo therapy	6 (8.5%)	6 (13.0%)	2 (2.3%)	0 (0%)	1 (3.6%)	8 (38.1%)	4 (6.2%)	1 (5.3%)	1 (2.9%)	4 (50.0%)
numerical average of medicine	1.1	1.2	1.0	1.0	1.2	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

告と同様に両群で差がみられず腎障害発生防止の面では投与間隔を延長することが理論上は安全な投与につながる⁷⁾と考えられるが、残念ながら本研究ではこれを証明する結果は得られなかった。しかし、この理論を証明できなかったものの、今後は腎機能が低下している高齢者や日々腎機能が変動するような重症症例などを中心にAGsのOD投与を推奨しながら、可能なかぎりトラフ値を測定し、併用する抗菌薬においてもAGsの腎障害を助長しない薬剤を選択することで安全な抗菌薬療法を推奨していくことの重要性を感じた。さらに今回は調査項目に含めなかったがAGsの注意すべき副作用として聴覚障害や神経節遮断があり、これらについても今後はモニターが重要と考えられた。近年、微生物の耐性化が進むなかで臨床から分離される*P.aeruginosa*にはカルバペネム系やニューキノロン系抗菌薬には高いMIC₉₀を示すがAGsには低いMIC₉₀を示す株が存在し¹⁴⁾、治療においてAGsを選択せざるをえないような症例での投与方法は、確実に効果を得るために十分な投与量を用い、副作用の防止のため投与間隔をあける工夫が重要と考えられた。さらに、今回は効果判定に末梢白血球、血清CRP値を用いたが、検査対象のそれぞれに異なる患者背景や基礎疾患を考慮すると、これらの指標だけで効果を判定することは困難な症例もあり、年齢、脱水の有無、酸素飽和度など、より詳細な情報を包括的に考慮したうえで感染症治療の効果と結びつける必要性を感じた。最後に本邦では英米と比しAGsに関する臨床エビデンスが少なく、また添付文書に記載された投与量では効果に乏しいとされており¹⁵⁾、国内においてもAGsの1回投与量の増量とODが標準化されることが切望される¹⁶⁾。以上、本報告が日本におけるAGsの適正使用の一助となれば幸いである。

本論文要旨は第55回日本化学療法学会総会(2007年6月、仙台)で発表したものに加筆したものである。

文 献

- 1) Kashuba A D, Nafziger A N, Drusano G L, Bertino J S Jr: Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 623-9
- 2) Gilbert D N: Once-daily aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 399-405
- 3) Evans W E, Schentag J J, Jusko W J, Harrison H: Applied pharmacokinetics. 2nd ed. Applied Therapeutics. 1986; p. 331-81
- 4) Winter M E: Basic clinical pharmacokinetics. Applied Therapeutics. 1996; p. 128-76
- 5) 日本感染症学会, 日本化学療法学会 編: 抗菌薬使用のガイドライン, 協和企画, 2005; 13
- 6) 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」: 成人市中肺炎診療ガイドライン, 日本呼吸器学会, 2005
- 7) 医薬品副作用の重篤度分類基準, 厚生省ガイドライン
- 8) Bailey T C, Little J R, Littenberg B, Richley R M, Dungan W C: A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 786-95
- 9) Mirza Z A, Matthew B G: A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 796-809
- 10) 宮崎修一, 三嶋廣繁, 森田邦彦: 日常診療に役立つ抗菌薬のPK/PD, 戸塚恭一 監修, ユニオンエース, 2006; 36-7
- 11) Craig WA: The role of pharmacodynamics in effective treatment of community-acquired pathogens. *Advanced Studies in Medicine* 2002; 2: 126-34
- 12) 後藤 元, 武田英紀, 河合 伸, 渡邊 卓, 岡崎宏, 島田 馨, 他: 呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について(2004年)。The Japanese Journal of Antibiotics 2006; 59: 323-54
- 13) 清水喜八郎, 松本文夫: 抗菌薬投与の科学, 医薬ジャーナル社, 1998; 184
- 14) 山口恵三, 石井良和, 岩田守弘, 谷口信行, 山田俊幸, 渡邊直樹, 他: Meropenemを含む各種注射用抗菌薬に対する2006年臨床分離株の感受性サーベイランス。The Japanese Journal of Antibiotics 2007; 60:

344-77
15) 高橋 孝: アミノグリコシド系抗菌薬。臨床と微生物
2006; 33: 493-6

16) 小林昌宏, 齊京明子, 相馬一亥, 矢後和夫, 砂川慶介:
PK/PD 解析に基づく arbekacin の至適投与法。日化
療会誌 2006; 54: 18-24

Clinical efficacy of aminoglycosides at Kyorin University Hospital
Comparison of clinical efficacy and adverse events by administration frequency
based on pharmacokinetic-pharmacodynamic theory

Yoshifumi Nishi¹⁾, Takayasu Kanai¹⁾, Shigeru Nagai¹⁾,
Takao Shinohara¹⁾, Osamu Kobayashi²⁾ and Shin Kawai²⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Kyorin University Hospital, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo, Japan

²⁾ Department of General Medicine, Kyorin University School of Medicine

The importance of the PK-PD theory in various antibacterial therapy is reported.

The PK-PD parameter in aminoglycosides (AGs) is considered to be C_{max}/MIC and once-daily dosage (OD) is said to be more advantageous in clinical response and adverse effects suppression than multiple daily dosage (MDD).

We compared the clinical response and adverse effects in OD and MDD groups for 362 cases administered amikacin (AMK), dibekacin (DKB), gentamicin (GM), isepamicin (ISP), tobramycin (TOB) from January 1 to December 31 2006.

In the MDD groups AMK and GM peak concentration were not effective.

In the duration, in the OD groups GM and the MDD groups ISP were significantly short. (GM: $p = 0.0226$, ISP: $p = 0.0263$)

No statistically significant difference was seen between groups in changes in peripheral white blood cell count or serum CRP or whether detected bacteria disappeared.

No rise in SCr was seen in adverse effects of ISP in the MDD groups. ($p = 0.0465$)

We are not able to prove a predicted difference from a PK-PD theory by the dosage and dosage interval that was clinically administered, but our results suggest that reexamination that included the increase dosage was necessary.