

【原著・臨床】

硫酸アルベカシンの至適血中ピーク濃度を達成するための用量設定試験

木村 利美¹⁾・砂川 慶介²⁾・戸塚 恭一³⁾・松本 哲哉⁴⁾・花木 秀明⁵⁾・相馬 一亥⁶⁾
鈴木 幸男⁷⁾・吉田 稔⁸⁾・大塚 喜人⁹⁾・根本 学¹⁰⁾・横田 裕行¹¹⁾・東原 正明¹²⁾
織田 成人¹³⁾・秋山 暢¹⁴⁾・宮尾 直樹¹⁵⁾・行岡 哲男¹⁶⁾・大屋敷一馬¹⁷⁾・新井 隆男¹⁸⁾
池上 敬一¹⁹⁾・一和多俊男²⁰⁾・小林 昌宏²¹⁾

¹⁾ 東京女子医科大学病院薬剤部*

²⁾ 北里生命科学研究所大学院感染制御科学府

³⁾ 東京女子医科大学感染対策部感染症内科

⁴⁾ 東京医科大学微生物学講座

⁵⁾ 北里大学抗感染症薬研究センター

⁶⁾ 北里大学病院救命救急センター

⁷⁾ 北里大学北里研究所病院呼吸器内科

⁸⁾ 帝京大学医学部附属溝口病院第四内科

⁹⁾ 亀田メディカルセンター臨床検査部

¹⁰⁾ 埼玉医科大学国際医療センター救命救急科

¹¹⁾ 日本医科大学付属病院高度救命救急センター

¹²⁾ 北里大学病院血液内科

¹³⁾ 千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学

¹⁴⁾ 帝京大学医学部附属病院内科

¹⁵⁾ 医療法人社団 こうかん会日本鋼管病院呼吸器内科

¹⁶⁾ 東京医科大学病院救命救急センター

¹⁷⁾ 東京医科大学病院血液内科

¹⁸⁾ 東京医科大学八王子医療センター救命救急センター

¹⁹⁾ 獨協医科大学越谷病院救急医療科

²⁰⁾ 東京医科大学八王子医療センター呼吸器内科

²¹⁾ 北里大学病院薬剤部

(平成 23 年 9 月 8 日受付・平成 23 年 9 月 27 日受理)

Arbekacin (ABK) は 2008 年に 1 日 1 回 150~200 mg の新たな用法・用量が承認された TDM が必要な薬剤である。推奨される最高血中濃度 (投与終了直後に 9~20 mg/L) ならびに血中トラフ濃度 (2 mg/L 未満) を確保するための具体的な初期投与方法が確立されていない。われわれは十分な臨床効果を得ることを目的に、血中ピーク濃度 (投与開始 1 時間後に 15~20 mg/L) を達成する投与量を設定し、血中薬物濃度を測定するプロスペクティブな用量検討試験を行った。ABK の投与は母集団薬物動態パラメータに基づき体重・腎機能・年齢を考慮した投与量早見表を作成し、1 日 1 回 30 分で点滴静注投与し、採血は投与開始後 3 日以内に行い、以下の 3 ポイントとした；①投与開始直前 (血中トラフ濃度)、②投与開始 1 時間後 (血中ピーク濃度)、③投与開始 6~10 時間後。

解析対象 49 例のうち、推定 Ccr が 60 mL/min/1.73 m² 以上であった患者 42 例における実施計画書 (投与量早見表) に基づいた初期投与量は平均 326.2 mg/日および平均 5.8 mg/kg であり、血中ピーク濃度は平均 17.2 mg/L であった。

解析対象 49 例において、トラフ濃度は 39 例から得られ、87.2% (34/39 例) が 2 mg/L 未満と良好であった。血中トラフ濃度が 2 mg/L 以上となった 5 例中 3 例において推定 Ccr が 60 mL/min/1.73 m² 未満であったことから、患者数が十分ではないものの、腎機能低下患者における投与量設定は今後の検討が必要と考えられた。

作成した投与量早見表は、推定 Ccr が 60 mL/min/1.73 m² 以上であった患者において、血中ピーク濃度 (15~20 mg/L) ならびに血中トラフ濃度 (2 mg/L 未満) 達成に有用な投与方法であることが確認された。適切な初期投与方法の確立のために、今後も継続的な評価が必要であると考えられる。

Key words: arbekacin, dosage regimen, TDM, peak concentration

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の治療薬として開発された arbekacin (ABK) は 2008 年に 1 日 1 回 150~200 mg (適宜増減) の新たな用法・用量が承認され、TDM の実施が推奨されている。承認データより投与終了直後である最高血中濃度 (Cmax) の標準的な目安は 9~20 mg/L¹⁾とされているが、この治療域には倍以上の幅がある。一方、PK-PD パラメータである Cmax/MIC が 7~8 以上において有効性が高くなることが示唆されている^{2,3)}。臨床現場では Cmax を正確に測定することは困難な場合が多く、また薬物の感染部位への分布の観点からは、投与終了直後では分布平衡に十分達していないことも考えられる。そこでわれわれは、投与終了直後よりも血中濃度のバラツキが少なく、感染部位の薬物濃度が血中と平衡状態になると考えられる投与開始 1 時間後の血中濃度 (血中ピーク濃度、Cpeak) を薬物動態の指標とすることとした。PK-PD の観点からは、Cpeak/MIC を 7~8 にするためには臨床分離株が感受性と判断される MIC 2 mg/L の株の存在を想定した場合、血中ピーク濃度を 15~20 mg/L とすることが必要となり、有効性を高めるうえではそれらが、さらに論理的な治療域となる。

そこで十分な臨床効果を得ることを目的に投与開始時の血中ピーク濃度を 15~20 mg/L に設定し、その安全性および有効性との関係を検討するためのプロスペクティブな用量検討試験を実施した。血中ピーク濃度 15~20 mg/L を得るための有用な初期投与量設定に関する知見が得られたので報告する。

I. 対象および方法

本臨床研究は、2008 年 10 月~2011 年 6 月に国内 17 施設において実施された。組み入れ患者全 89 例のうち、2011 年 9 月において調査票が回収となり、実施計画書に

基づいた投与量による血中濃度測定が得られ解析対象となったのは 49 例であった (Fig. 1)。

1. 対象患者

MRSA による感染および感染が疑われる肺炎又は敗血症患者で、本研究に同意し、本薬剤を投与された成人患者。腎機能低下患者 [推定 Ccr が 30 mL/min 以下 (体重 26~55 kg)・40 mL/min 未満 (56 kg~)] を除外した。推定 Ccr は Cockcroft-Gault 式を用いて算出した。なお、本臨床研究は各施設の倫理委員会の承認を得るとともに、「臨床研究に関する倫理指針」、「個人情報の保護に関する法律」を遵守して実施した。

2. ABK 血中濃度採血時期および採血ポイント

原則として投与開始後 3 日以内に採血を実施し、採血は以下の 3 ポイントとした。①投与開始直前 (血中トラフ濃度)、②投与開始 1 時間後 (血中ピーク濃度)、③投与開始 6~10 時間後

3. 血中濃度測定

血中濃度の測定は各施設における検査システムで実施され、アルベカシン アッセイシステム TM[®] (ダイナボット株式会社) を用いた蛍光偏光免疫測定法 (Fluorescence Polarization Immunoassay 法: FPIA 法) によって行った。測定限界以下は施設基準に合わせ、0.4 mg/L 未満または 0.5 mg/L 以下とした。

4. 投与方法

下記 ABK の日本人母集団薬物動態パラメータに基づき⁴⁾、一次消失速度定数に基づいた間歇点滴静注 2-コンパートメントモデル式から体重・年齢・腎機能別に定常状態における血中ピーク濃度および血中トラフ濃度がそ

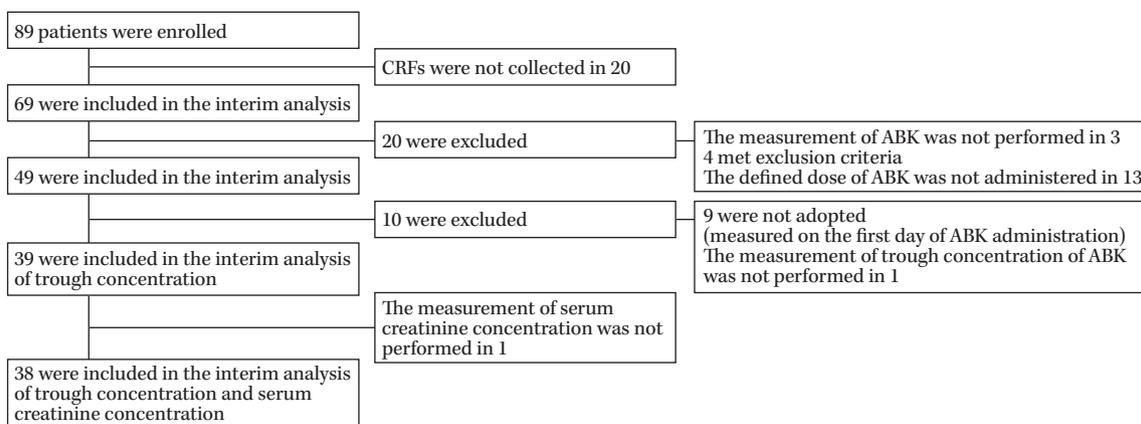


Fig. 1. Analyzed population.

Table 1. Dosage regimen of ABK (for the target peak of 15–20 mg/L)

Weight (kg)	Age (yrs)	Ccr (mL/min)								
		30	40	50	60	70	80	90	100	
26–35	16–25	200 mg								
	26–35									
	36–45									
	46–55									
	56–65									
	66–75									
	76–85									
	86–95									
36–45	16–25	250 mg								
	26–35									
	36–45									
	46–55									
	56–65									
	66–75									
	76–85									
	86–95									
46–55	16–25	300 mg								
	26–35									
	36–45									
	46–55									
	56–65									
	66–75									
	76–85									
	86–95									
56–65	16–25	350 mg								
	26–35									
	36–45									
	46–55									
	56–65									
	66–75									
	76–85									
	86–95									
66–75	16–25	400 mg								
	26–35									
	36–45									
	46–55									
	56–65									
	66–75									
	76–85									
	86–95									
76–85	16–25	450 mg								
	26–35									
	36–45									
	46–55									
	56–65									
	66–75									
	76–85									
	86–95									

それぞれ 15～20 mg/L, 2 mg/L 未満となる投与量を計算した投与量早見表を作成し, 初期投与量を設定した (Table 1)。投与にあたっては 1 日 1 回, 30 分の点滴静注で投与した。初回 TDM の結果に基づき, 必要に応じ以降の用法・用量を調節した。

$$CL \text{ (L/hr)} = 0.0272 \times Ccr + 18 \div \text{年齢}$$

: Ccr < 80 mL/min

$$CL \text{ (L/hr)} = 0.0547 \times \text{体重} + 18 \div \text{年齢}$$

: Ccr ≥ 80 mL/min

$$V1 \text{ (L)} = 0.185 \times \text{体重} \quad ; \text{年齢} < 80 \text{ 歳}$$

$$V1 \text{ (L)} = 0.185 \times \text{体重} \times 1.53 \quad ; \text{年齢} \geq 80 \text{ 歳}$$

$$V2 \text{ (L)} = 8.72$$

$$Q \text{ (L/hr)} = 5.49$$

$$\omega CL = 24.3\%, \quad \omega V1 = 42.4\%, \quad \omega V2 = 84.7\%$$

[CL: クリアランス, V1: 中心コンパートメント分布容積, V2: 末梢コンパートメント分布容積, Q: インターコンパートメントクリアランス, ω : 各薬物動態パラメータの個体間変動]

Table 2. Demographic data of the patient obtained serum ABK concentration

		n	Mean	Median	Range
Age	(yrs)	49	66.2	69.0	21-90
Weight	(kg)	49	55.9	55.0	26.2-100.0
Hight	(cm)	47	161.1	162.0	145.0-180.0
Cr*	(mg/dL)	49	0.62	0.61	0.19-1.27
est-Ccr**	(mL/min)	49	100.4	89.3	34.9-330.6
Dosage	(mg/day)	49	313.3	300.0	150-450
Dosage	(mg/kg)	49	5.7	5.7	4.3-7.6
Gender	Male	31	Female		18
Infection	Sepsis	13	Sepsis		5
Disease	Pneumonia	15	Pneumonia		8
	Sepsis/Pneumonia	2	Sepsis/Pneumonia		4
	etc.	1	etc.		1

*Serum creatinine level before ABK treatment

**est-Ccr: Creatinine clearance calculated by Cockcroft-Gault equation

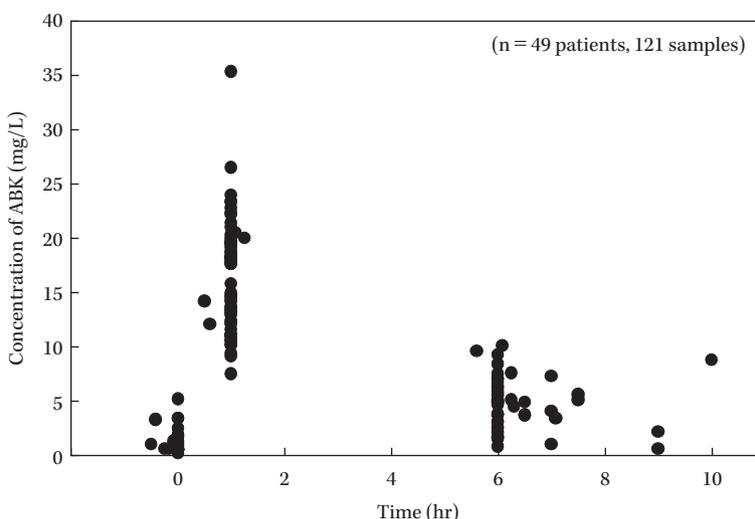


Fig. 2. ABK plasma concentration following ABK administration.

5. 評価項目

①初期投与量における初回 TDM の血中ピーク濃度のコントロールについて平均値, 中央値などから評価した。

②初期投与量における初回 TDM の血中トラフ濃度のコントロールについて, 2 mg/L 未満達成率などを目安に評価した。

③血中トラフ濃度を実測する意義について, 血中ピーク濃度および投与開始 6~10 時間後の血中濃度の 2 点から算出される血中トラフ濃度と比較を行った。血中トラフ濃度の推定は 2 点の血中濃度から消失速度定数を算出し, 一次消失速度モデルを用いた。

④有効性は体温, 白血球, CRP, 胸部 X 線等を勘案し, 「有効」, 「無効」, 「判定不能」の 3 段階で主治医が判定した。

⑤安全性の評価として血清クレアチニン値の上昇を観察した。血清クレアチニン値が上昇したとする基準は, 血清クレアチニン値が投与開始前より 0.5 mg/dL また

は 50% を超えて一度以上増加した場合とした。投与開始後の観察期間は, 投与期間中および投与最終日より 1 週間以内の血清クレアチニン値とした。

II. 結 果

1. 患者背景

解析対象となった 49 例の患者背景を Table 2 に示した。体重当たりの投与量は実測体重に基づき記載した。

2. 投与量と血中濃度評価

投与量早見表に従った初期投与量を投与された解析対象 49 例によって, 血中濃度 146 ポイントが得られた。1 回目血中濃度が測定限界以下であった 24 ポイント, 採血時間が不明瞭であった 1 ポイントを除く 121 ポイントを Fig. 2 に示した。

49 例のうち, 推定 Ccr を算出できた患者は 47 例であった。推定 Ccr が 60 mL/min/1.73 m² 以上の 42 例の平均投与量は 326.2 mg/日 (中央値 350.0 mg/日, 範囲 200~450 mg/日) および 5.8 mg/kg (中央値 5.7 mg/kg,

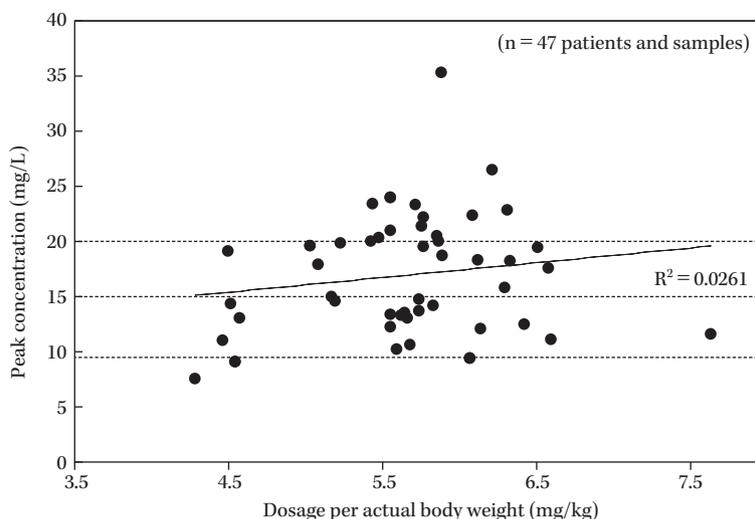


Fig. 3. The relationship between dosage per actual body weight and peak concentration.

Dotted lines show the window of the normal (9–20 mg/L) and high (15–20 mg/L) therapeutic peak concentrations of ABK. The solid line is the result of a linear regression analysis with dosage per actual body weight and peak concentration.

Table 3. The cases obtaining the trough concentration of ≥ 2.0 mg/L after initial ABK treatment

ABK trough (mg/L)	ABK peak (mg/L)	Dosage (mg/day)	Dosage (mg/kg)	Age (yrs)	weight (kg)	est-Ccr* (mL/min)	est-Ccr* (mL/min/1.73m ²)	Gender	Infection Disease
5.2	17.9	250	5.1	69	49.2	34.9	44.3	female	Sepsis/pneumonia
4.5	19.6	250	5.0	78	49.7	51.6	62.1	male	Pneumonia
3.4	23.4	250	5.4	55	46.0	36.3	45.1	female	Sepsis/pneumonia
3.3	12.1	250	4.9	84	51.5	41.5	49.2	female	Sepsis
2.5	12.2	300	5.6	84	54.0	105.0	122.3	male	Pneumonia

*est-Ccr: Creatinine clearance calculated by Cockcroft-Gault equation

(n = 39)

範囲 4.5~7.6 mg/kg), 推定 Ccr が 60 mL/min/1.73 m² 未満の患者 5 例の平均投与量は 240.0 mg/日 (中央値 250 mg/日, 範囲 200~250 mg/日) および 4.9 mg/kg (中央値 4.9 mg/kg/日, 範囲 4.5~5.4 mg/kg) であった。

1) 初期投与量と血中ピーク濃度の評価

解析対象 49 例のうち, 投与 1 時間後の血中ピーク濃度が得られた患者は 47 例であった。初回 TDM によって得られたピーク濃度の, 体重当たりの投与量に対する分布を Fig. 3 に示した。血中ピーク濃度は 17.0 ± 5.3 mg/L (平均 \pm S.D., 中央値 17.6 mg/L, 範囲 7.5~35.3 mg/L, CV 値 31.2%) であり, 15 mg/L 以上が得られた患者は 55.3% (26/47 例) であった。また, 推定 Ccr が 60 mL/min/1.73 m² 以上であった 42 例について, 投与 1 時間後の血中ピーク濃度が得られた患者は 41 例であった。この集団における血中ピーク濃度は 17.2 ± 5.3 mg/L (平均 \pm S.D., 中央値 17.6 mg/L, 範囲 9.1~35.3 mg/L) であった。

2) 初期投与量ならびに血中トラフ濃度の評価

解析対象 49 例のうち, 血中トラフ濃度が測定された患

者は 39 例であり, 測定限界以下が 46.2% (18/39 例), 2 mg/L 未満が 87.2% (34/39 例) であった。血中トラフ濃度が 2 mg/L 以上となったのは 5 例であった。5 例の患者背景を Table 3 に示した。

血中トラフ濃度が測定された 39 例のうち, 測定限界以下であった 18 例を除く 21 例において血中トラフ値の推定を行い, 実測トラフ値との散布図を Fig. 4 に示した。

3. 有効性の評価

解析対象 49 例において, 主治医による有効性判定は判定不能 6 例を除いた有効率 ((有効)/(有効+無効)) で 81.4% (35/43 例) であった。また, MRSA 検出例 29 例における有効性判定は判定不能 2 例を除いた有効率で 81.5% (22/27 例) であった。

4. 安全性の評価

解析対象 49 例のうち血中トラフ濃度および血清クレアチニン値が得られたのは 38 例であり, 6 例に血清クレアチニン値の上昇が観察された。初回 TDM で観察された血中トラフ濃度と血清クレアチニン値上昇の関係を

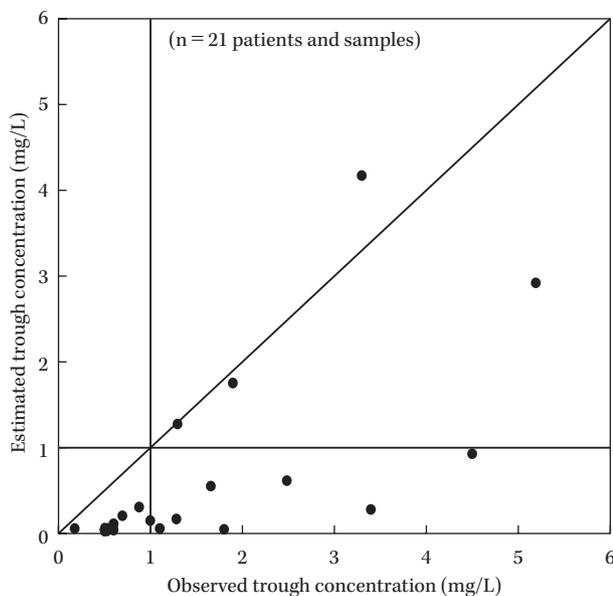


Fig. 4. The relationship between observed trough concentration and estimated trough concentration.

Distribution of the plot against the $y=x$ line displays an underprediction of the trough concentration. Many of observed trough concentrations over 1 mg/L were estimated to less than 1 mg/L.

Table 4 に示した。

III. 考 察

ABK の添付文書では、有効性の指標として最高血中濃度 (Cmax) : 9~20 mg/L が目安とされている。PK-PD 理論からは、血中ピーク濃度を高く設定することで臨床効果が高められる可能性がある。事実、2010 年の日本化学療法学会のアンケート調査では院内肺炎に対する最適な目標血中ピーク濃度域は 15~20 mg/L (37.4%)、12~15 mg/L (35.2%) であり、添付文書で目安としている血中濃度より概ね高い値であった⁵⁾。一方、ABK の血中ピーク濃度の採血時間に関する解釈は統一が取れておらず、海外におけるアミノ配糖体系薬の血中ピーク濃度は一般的に 30 分かけて点滴投与した後、さらに 30 分後 (投与開始から 1 時間後) に採血する方法がとられているが⁶⁾、ABK の添付文書には点滴終了時が最高血中濃度 (ピーク値) と記載されている。同アンケート調査では点滴終了直後に採血している施設が 43.3%、点滴開始 1 時間後に採血している施設が 38.9% という結果であった。点滴終了直後と点滴開始 1 時間後の血中ピーク濃度は 15~25% 程度の差があることが推察され、一定の TDM 手法の基で速やかに有効血中濃度に到達させる初期投与量設定の確立が必要である。

30 分 (20~40 分) の点滴終了直後の採血は組織分布が十分でない可能性が高く、また点滴終了直後から分布相終了まで急激な血中濃度の低下を来し採血結果のばらつきが大きくなる問題から、われわれは点滴開始後 1 時間

Table 4. The relationship between serum Cr elevation and trough concentration at the 1st TDM

ABK trough (mg/L)	Number and Rate of Cr elevation	ABK trough (mg/L)	Number and Rate of Cr elevation
$2 \leq$	1/5 (20%)	$1 \leq$	1/11 (9.1%)
$1 \leq, < 2$	0/6 (0%)		
$0.5 \leq, < 1$	3/8 (38%)	< 1	5/27 (18.5%)
< 0.5	2/19 (11%)		

(n = 38)

値の血中濃度を血中ピーク濃度と定義し、目標濃度を 15~20 mg/L となる投与量を患者別に設定し、プロスペクティブな検討を行った。

初期投与量の設定は患者の体重のみならず、腎機能、年齢が考慮され、いずれの投与量においても血中ピーク濃度 15~20 mg/L を目標とした設定であり、各種因子を考慮して投与量を設定したため、体重当たりの異なる投与量においても同様の血中濃度ピーク幅が観察された (Fig. 3)。

今回の試験では血中ピーク濃度 15~20 mg/L の達成率は 30% 程度であった。ABK 承認時に実施された臨床薬理試験における分布容積は 0.27~0.3 L/kg (Ccr \geq 50 以上) であり⁷⁾、それらの値を用いて静脈内投与におけるピーク濃度達成率をモンテカルロシミュレーションによって事前に推定したところ、CV 値が約 30% の場合において達成率は 30% 程度、CV 値が約 20% において 45% 程度の達成率であった。初期投与量設定に利用した母集団薬物動態パラメータにおける分布容積の CV 値は種々の共変量を取り入れられた最終モデルにおいて $\omega V1=42.4\%$ 、 $\omega V2=84.7\%$ であり、推定達成率は十分確保できたものと考えられる。また、これまでに報告されている ABK の薬物動態のパラツキを考慮すると血中ピーク濃度 15~20 mg/L は、かなり狭い治療範囲であり、TDM 実施の重要性が再認識された。ABK の 1 日 1 回投与の承認申請データ⁷⁾は 150~200 mg/日の用量設定において、点滴終了直後濃度が 15.18 ± 4.55 mg/L (CV 値: 30.0%) であるが、申請データの報告値はベイジアン法による推定値でありパラツキが小さくなっていることを認識しなければならない。一般にアミノ配糖体系薬の投与における血中ピーク濃度は体重当たり同一量投与によっても大きくばらつくことが報告されている⁸⁾。例えば、アミノ配糖体系薬の分布は細胞外液を中心とすることから、平常時の体重 1 kg は 0.25 L の分布容積に相当し⁶⁾、水分 1 kg の体重増加は 1 L の分布容積となり、水分増加による体重増加は平常時の体重に比べ体重当たり約 4 倍の投与量が必要となる。分布容積に影響する生体因子と投与量との関係を適切に評価し、初期投与設計に反映することが重要であるが、今回、実地臨床では配慮されていないため、今後検討を要するものである。投与量

の補正因子はさらに検討されなければならないが、推定 Ccr が 60 mL/min/1.73 m² 以上であった患者において、投与量早見表に基づく平均投与量 5.8 mg/kg によって得られた平均血中濃度は 17.2 mg/L であり、血中ピーク濃度 15~20 mg/L を目標とした投与量設定として良好な結果が得られたと考えられる。

初期投与設計後の TDM によって得られた血中トラフ濃度が 2 mg/L 以上となった患者 5 例のうち 3 例が、推定 Ccr 60 mL/min/1.73 m² 未満の患者であった。サンフォード感染症ガイド⁹⁾におけるアミノ配糖体系薬の腎機能障害患者の投与量補正は Ccr (mL/min/1.73 m²) を基準とし、体重当たりの投与量を Ccr 60~80: 約 2 割減, 40~60: 約 3 割減としている。当該研究の投与量設定は母集団パラメータに基づく設定であるが、推定 Ccr が 60 mL/min/1.73 m² 未満の患者での平均投与量は 4.9 mg/kg であった。全調査票回収後の安全性評価を考慮し、腎機能低下患者における適切な投与量の検討が今後の課題である。

推定血中トラフ値と実測トラフ値との散布図 (Fig. 4) からわかるように、点滴開始 1 時間後の血中ピーク濃度と投与開始 6~10 時間後の 2 点から算出される血中トラフ濃度はほとんどが過小評価となっており、点滴開始 1 時間後においても分布相が終了していないことが推察される。血中トラフ濃度を確認する場合には実測値を得ることが重要であると考えられる。

有効性に関しては、全体で 81.4%, MRSA 検出例で 81.5% の有効率で、200 mg 1 回投与臨床薬理試験⁹⁾時の 71.4% と比較して高い有効率であった。今回の試験における血中ピーク濃度は、最低値 7.5 mg/L の 1 例を除いて一般的な治療域である 9~20 mg/L をすべて超え、全体の有効率を高めたことに寄与したことが考えられるが、無効例も 14.2~20.0 mg/L と高い濃度を示しており、有効性と単なる血中ピーク濃度との関連性は認められなかった。血中ピーク濃度に関しては十分な濃度が確保されていると考えられ、今後の有効性に関する詳細検討では、特に無効例における治療失敗となるリスク因子の解析が重要と思われる。

本臨床研究において Table 4 に示したとおり、血中トラフ濃度と血清クレアチニン値上昇の間に明確な関係は見出せなかった。これまでの報告では¹⁰⁾、血中トラフ濃度 1 mg/L を基準とした場合に血清クレアチニン値が上昇する患者の割合は 2.5%, 血中トラフ濃度 2 mg/L を基準とした場合に血清クレアチニン値が上昇する患者の割合は 5.2% と、血中トラフ濃度の上昇により血清クレアチニン値上昇のリスクが増していたが、今回の検討ではその傾向は見出せなかった。判定基準の相違によるものかもしれないが、アミノ配糖体系薬の腎毒性発生のリスクファクターには累積 AUC もあげられており¹¹⁾、高濃度側の血中ピーク濃度を治療目標とした場合、患者全体の投

与量は、承認申請時の投与量よりも明らかに増加するため、腎機能障害の発生リスクには十分な検討が必要と思われる。

ABK の TDM にあたり、投与開始 1 時間後(血中ピーク濃度) およびトラフ濃度の実測が重要なこと、推奨する血中ピーク濃度 15~20 mg/L ならびに血中トラフ濃度 2 mg/L 未満を得るには、体重、年齢、腎機能を考慮した投与設計を行い、推定 Ccr が 60 mL/min/1.73 m² 以上であった患者では当該試験の投与量早見表に基づいた初期投与量(平均投与量: 5.8 mg/kg)が必要であることが明らかとなった。さらに適切な初期投与法の確立のために、母集団薬物動態解析による投与量規定因子の再評価を行い、投与量早見表の精度向上を検討したい。

謝 辞

本臨床研究の実施に際し、ご助言ご協力をいただきました Jeffrey S. Barrett 氏 (The Children's Hospital of Philadelphia) に深謝いたします。

文 献

- 1) Meiji Seika ファルマ株式会社: ハベカシン[®]注射液添付文書, 第 7 版, 2011
- 2) 谷風尚子, 小松 方, 島川宏一, 山本育由: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌肺炎に対する硫酸アルベカシン治療における PK/PD 解析の臨床的有用性. 日化療会誌 2004; 52: 469-73
- 3) 相川直樹, 河野 茂, 賀来満夫, 渡辺 彰, 山口恵三, 谷川原祐介: MRSA 感染症患者に対する arbekacin 200 mg 1 日 1 回投与の治療効果—臨床薬理試験—. 日化療会誌 2008; 56: 299-312
- 4) 佐藤信雄, 三浦有紀, 三富奈由, 林 宏之, 鈴木 尚, 芝崎茂樹, 他: 母集団薬物動態解析による硫酸アルベカシンの成人患者における 1 日 1 回投与法の有用性検討. TDM 研究 2010; 27: 98-110
- 5) 小林昌宏, 竹末芳生, 谷川原祐介, 三鴨廣繁, 木村利美, 平田純生, 他: 抗 MRSA 薬の TDM に関する全国調査. 日化療会誌 2010; 58: 119-24
- 6) Winter M E: Basic clinical pharmacokinetics, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1994; 129-71
- 7) Meiji Seika ファルマ株式会社: ハベカシン[®]注射液承認申請審査報告書, 医薬品医療機器総合機構, 2008
- 8) Scaglione F: Can PK/PD be used in everyday clinical practice. Int J Antimicrob Agents 2002; 19: 349-53
- 9) Gilbert D N, Moellering R C Jr, Eliopoulos G M, Chambers H F, Saag M S: 日本語版サンフォード感染症治療ガイド 2011, ライフサイエンス出版, 東京, 2011; 283
- 10) Sato R, Tanigawara Y, Kaku M, Aikawa N, Shimizu K: Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of arbekacin for treatment of patients infected with methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 3763-9
- 11) Murry K R, McKinnon P S, Mitrzyk B, Rybak M J: Pharmacodynamic characterization of nephrotoxicity associated with once-daily aminoglycoside. Pharmacotherapy 1999; 19: 1252-60

Dose finding study on arbekacin sulfate for appropriate peak levels

Toshimi Kimura¹⁾, Keisuke Sunakawa²⁾, Kyoichi Totsuka³⁾, Tetsuya Matsumoto⁴⁾, Hideaki Hanaki⁵⁾, Kazui Soma⁶⁾, Yukio Suzuki⁷⁾, Minoru Yoshida⁸⁾, Yoshihito Otsuka⁹⁾, Manabu Nemoto¹⁰⁾, Hiroyuki Yokota¹¹⁾, Masaaki Higashihara¹²⁾, Shigeto Oda¹³⁾, Nobu Akiyama¹⁴⁾, Naoki Miyao¹⁵⁾, Tetsuo Yukioka¹⁶⁾, Kazuma Ohyashiki¹⁷⁾, Takao Arai¹⁸⁾, Keiichi Ikegami¹⁹⁾, Toshio Ichiwata²⁰⁾ and Masahiro Kobayashi²¹⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Tokyo Women's Medical University Hospital, 8-1 Kawadacho, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Kitasato Institute for Life Science & Graduate School of Infection Control Science, Kitasato University

³⁾ Department of Infectious Diseases, Tokyo Women's Medical University

⁴⁾ Department of Microbiology, Tokyo Medical University

⁵⁾ Research Center for Anti-Infectious Drugs, Kitasato University

⁶⁾ Department of Emergency and Critical Care Medicine, Kitasato University School of Medicine

⁷⁾ Department of Respiratory Medicine, Kitasato University Kitasato Institute Hospital

⁸⁾ Fourth Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine

⁹⁾ Laboratory of Medicine, Kameda Medical Center

¹⁰⁾ Department of Emergency and Acute Medicine, Saitama Medical University International Medical Center

¹¹⁾ Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nippon Medical School

¹²⁾ Department of Hematology, Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine

¹³⁾ Department of Emergency and Critical Care Medicine, Chiba University Graduate School of Medicine

¹⁴⁾ Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine

¹⁵⁾ Department of Pulmonary, Nippon Kokan Hospital

¹⁶⁾ Department of Emergency and Critical Care Medicine, Tokyo Medical University

¹⁷⁾ Division of Hematology, Tokyo Medical University

¹⁸⁾ Emergency and Critical Care Medicine, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

¹⁹⁾ Shock Trauma Center, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital

²⁰⁾ Department of Respiratory Medicine, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

²¹⁾ Department of Pharmacy, Kitasato University Hospital

Although a new dose regimen (150–200 mg q.d.) for arbekacin (ABK) was approved in 2008, a suitable dosage regimen to obtain the optimal peak (9–20 mg/L) and trough plasma concentration (<2 mg/L) has not been established despite the recommendation for therapeutic drug monitoring. We propose a new dosage regimen sheet for improving the clinical efficacy of ABK and have conducted a prospective dose finding study to verify our recommendations. The dosage regimen sheet is composed of three factors: weight, renal function and age. ABK was administered over 30 min by intravenous infusion once daily. Blood samples for plasma assay were obtained prior to infusion (trough concentrations), while peak concentrations were measured 30 min after the end of infusion. The elimination phase was assessed from 6 to 10 h post dose initiation. Forty-two patients with an estimated Ccr greater than 60 mL/min/1.73 m² out of 49 eligible patients were evaluated for initial dosing performance. The initial average dosage based on our recommendations was 326.2 mg/day with a weight-based average of 5.8 mg/kg (n = 42). The mean peak concentration was 17.2 mg/L (n = 42). The trough concentration obtained from 39 of 49 eligible patients was controlled at <2 mg/L in 87.2% (34/39 cases). Trough concentrations over 2 mg/L were observed in 5 cases. The estimated Ccr was <60 mL/min/1.73 m² in the three patients and hence we need to reconsider dosing for renal insufficiency patients. The dosage regimen based on our recommended sheet provides good predictive performance for obtaining optimal peak and trough concentrations in patients with ≤ 60 mL/min/1.73 m² estimated Ccr. With the accumulation of ABK, dose requirements to achieve higher target peak concentrations will change necessitating continued safety evaluation of ABK.