

健康成人男性におけるアルベカシン硫酸塩400 mg又は600 mg 投与時の安全性及び薬物動態

砂川 慶介

北里大学感染制御研究機構

堀 誠治

東京慈恵会医科大学感染制御部

(2013年2月12日受付)

アルベカシン硫酸塩 (Arbekacin sulfate; ABK, 販売名: ハベカシン®注射液) の健康成人男性における1回400 mg又は600 mgの単回及び1日1回7日間反復投与時の安全性及び薬物動態を検討した。

ABK 400 mg又は600 mgを単回30分静脈内投与時の最高血清中濃度 (C_{\max}) は、それぞれ $41.0 \pm 3.6 \mu\text{g/mL}$, $63.0 \pm 9.9 \mu\text{g/mL}$ であった。点滴開始1時間後 (30分点滴終了30分後) の血清中ABK濃度 (C_{peak}) は $23.2 \pm 2.9 \mu\text{g/mL}$, $38.5 \pm 3.3 \mu\text{g/mL}$ となり、いずれの用量でも投与開始24時間後の血清中ABK濃度 (C_{trough}) の平均値は定量限界の $0.4 \mu\text{g/mL}$ 未満であった。 C_{\max} , C_{peak} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ は、投与量の増量に伴い増加し、 $t_{1/2}$, CL_{tot} , CL_{r} , V_{ss} 及び累積尿中排泄率はいずれの投与量でも同程度であった。

ABK 400 mg又は600 mgを1日1回7日間30分静脈内反復投与時では、第1~7日の血清中 C_{\max} , C_{peak} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ はいずれの日も同程度で、投与量の増量に伴い増加した。血清中ABK濃度は投与終了後時間の経過とともに低下し、400 mg又は600 mg投与時の C_{trough} の平均値は、各用量のいずれの日も $0.5 \mu\text{g/mL}$ 以下であり、反復投与による蓄積傾向は認められなかった。また、 $t_{1/2}$, CL_{tot} , CL_{r} , V_{ss} 及び累積尿中排泄率は各用量のいずれの日も同程度で、 CL_{r} を含めたクリアランスは600 mg反復投与においても低下が認められなかった。また、腎機能、聴覚器等における大きな変動は認められなかった。

以上の結果から、ABK 400 mg又は600 mgを健康成人男性に単回投与又は1日1回7日間反復投与 (30分点滴) したときの腎機能障害、聴覚器障害などを含め安全性に大きな問題はなく、またその時の C_{\max} は、それぞれ $36.7 \sim 54.1$, $44.2 \sim 78.5 \mu\text{g/mL}$, C_{peak} はそれぞれ $19.4 \sim 28.4$, $32.9 \sim 43.8 \mu\text{g/mL}$ で、いずれの投与量においても C_{trough} は $0.5 \mu\text{g/mL}$ 以下に低下し、反復投与時において薬物動態の蓄積性も認められないことが確認された。したがって、高用量における安全性と薬物動態が確認された。

Arbekacin sulfate (ABK, 販売名: ハベカシン[®]注射液) は、アミノグリコシド系抗菌薬 (AG薬) で成人及び小児のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による敗血症又は肺炎の治療に用いられている。

AG薬は薬物濃度に依存した短時間殺菌作用を示し, post-antibiotic effect (PAE) を示すため^{1,2)}, また有効性はPK-PDパラメータとして最高血中濃度 (C_{max}) とMICの比 (C_{max}/MIC) に相関することが報告されている³⁻⁹⁾。一方, AG薬による副作用発現, 特に腎機能障害の危険性は, 血中トラフ値 (C_{trough}) に関連すると報告されており, 有効性及び安全性の観点から, 1日1回投与方法が推奨され¹⁰⁾, 治療薬物モニタリング (TDM) に基づく投与設計が推奨されている¹¹⁻¹⁴⁾。

ABKは, 抗MRSA薬TDM研究会による調査 (1999年4月~2002年12月)¹⁵⁻¹⁸⁾, 硫酸アルベカシンの薬物血中濃度モニタリング施行患者に対する特定使用成績調査 (2005年10月~2007年2月)¹⁹⁾ 及びMRSA感染症患者に対するABK 200mg 1日1回投与の臨床薬理試験 (2005年10月~2007年1月)^{20,21)} の成績に基づき, C_{max} を高め, C_{trough} を低く維持出来る, 1日1回投与方法の有用性が評価され, 2008年には用法・用量が「成人に対して1日1回150~200mg (力価) を30分~2時間かけて点滴静注する。必要に応じ1日2回を点滴静注することも出来る」²²⁾ と変更され, 臨床現場にて用いられている。

さらに近年, ABKの1日1回投与時の投与量, 血中濃度と有効性の検討が種々報告され, 2012年に公表された抗菌薬TDMガイドラインには, 「腎機能正常者における重症感染症では, 目標濃度 (ピーク濃度 $15\sim 20\mu\text{g}/\text{mL}$, $C_{max}/MIC \geq 8$) を達成するために1日1回300mg ($5.5\sim 6.0\text{mg}/\text{kg}$) を必要としているが, その安全性に関する証拠は限られている」と記載されている²³⁾。

このようにABKの臨床効果は C_{max} に依存する

こと, また, 本剤の投与対象となる重症感染症の治療においては臨床現場での使用状況が多岐に亘ることから, より安全で適切な投与方法を検討する目的で, 用量範囲, 特に200mgを超える高用量に関する安全性並びに薬物動態データを種々集積しておく必要がある。しかしながら, 200mgを超える投与量での安全性及び薬物動態に関して十分な報告がなされていない。

そこで, 健康成人男性を対象として, ABKの1回400mg又は600mgの単回及び1日1回7日間反復投与時の安全性及び薬物動態を検討した。

I. 対象及び方法

本試験は, 試験実施施設の倫理委員会の承認を得ると共に, ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則, 平成9年3月27日付厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP)」並びに試験実施計画書を遵守して実施した。

1. 試験実施施設

本試験は, 医療法人幸良会シーピーシー治験病院において実施した。

2. 被験者

被験者は健康成人男性とし, 診察並びに臨床検査結果で臨床的に健康な者を対象とした。試験責任医師又は試験分担医師は, 被験者が本試験に参加する前に, 同意説明文書を用いて十分に説明した後, 自由意思による本試験参加の同意を本人から文書で得た。試験責任医師又は試験分担医師は, 事前の検査結果より, 試験薬を投与する適格な被験者を決定した。また, 本人又はその血族にAG薬による難聴, その他難聴のある者又はスクリーニング検査時にミトコンドリア遺伝子の1555点 (A→G) 及び3243点突然変異 (A→G) を確認し, 変異を有する者を除外することとし

た。

3. 試験薬

アルベカシン硫酸塩注射液：1アンプル4mL中にABK 200mg（力価）を含有する，明治製菓株式会社（現 Meiji Seika ファルマ株式会社）製ハベカシン[®]注射液200mgを用いた。

4. 投与方法

単回投与は二重盲検法でABK 400mg, 600mg又はプラセボをそれぞれ静脈内投与（30分点滴）を行った。単回投与は各投与量8名とし，各投与量毎にプラセボ4名を加えた12名の被験者に無作為割付により行った。反復投与は単盲検法でABK 400mg, 600mg又はプラセボをそれぞれ1日1回7日間静脈内投与（30分点滴）を行った。反復投与は各投与量8名とし，各投与量毎にプラセボ2名を加えた10名の被験者に無作為割付により行った。

5. 観察，検査，調査項目

観察，検査，調査項目は，自覚症状，他覚所見，生理学的検査（血圧，脈拍数，体温，呼吸数，体重，身長，body mass index (BMI)，心電図及び聴覚検査（聴力検査の最高周波数である8kHzまで），臨床検査（血液学的検査（WBC, RBC, Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, PLT, WBC分画（好中球，好酸球，好塩基球，リンパ球，単球）），血液生化学的検査（TBIL, DBIL, ALP, LDH, AST, ALT, LAP, γ -GTP, TP, ALB, AMY, CPK, GLU, TC, TG, BUN, Cr, ChE, UA, Na, K, Cl, A/G比， β_2 ミクログロブリン（ β_2 MG），シスタチンC），尿検査（随時尿：糖，タンパク，ウロビリノーゲン，pH，潜血，ケトン体，ビリルビン，色調，濁度， β_2 MG，沈渣（赤血球，白血球，上皮細胞，円柱，細菌），蓄尿：Cr, ALB, Crクリアランス，N-acetyl- β -glucosaminidase (NAG)，

尿量），薬物濃度測定（血清中ABK濃度及び尿中ABK濃度）とした。また，単回投与時のみQT間隔に及ぼす影響の心電図検査を実施した。

6. 安全性の評価

ABK 400mg, 600mg, プラセボをそれぞれ単回又は1日1回7日間静脈内投与（30分点滴）した時の副作用の発現を，自覚症状，他覚所見，生理学的検査及び臨床検査により検討した。

7. 心電図パラメータ計測

心電図パラメータ計測は，デジタル心電計による測定データを目視法により実施し，心電図パラメータ（QT間隔，PR間隔，RR間隔，QRS間隔，QTc間隔（QTc-F間隔，QTc-B間隔，QTc-N間隔及びQTc-I間隔））を算出し，血清中濃度との関係及びカテゴリー解析を実施した。

8. 薬物濃度の測定方法

血清中ABK濃度は，免疫蛍光測定装置TDXFLXシステムにより測定した。尿中ABK濃度は高速液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS/MS）法により測定した。血清及び尿中の定量限界はそれぞれ0.4及び1 μ g/mLであった。

9. 薬物動態解析

ABKの薬物動態パラメータ（ C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$, $AUC_{0-\infty}$ 等）をモデル非依存的に解析し，加えて尿中排泄率及び CL_r を算出した。

AUC_{0-t} は直線台形法により算出し， $AUC_{0-\infty}$ は消失速度定数を用いて，次式により外挿して算出した。

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_{last} / \text{消失速度定数}$$

t：最終測定時刻

C_{last} ：最終測定時刻の血清中濃度

また，ABK反復静脈内投与時のモデル非依存

的解析の薬物動態パラメータ (C_{\max} , C_{trough} , $t_{1/2}$, AUC, CL_r) について, 第1日に対する第4日又は第7日の比較 (分散分析) を行った。

II. 結果

1. 被験者背景

ABK 単回及び反復投与時の (400, 600mg 又はプラセボ) の被験者の年齢, 身長, 体重, BMI 及び体重あたりの投与量において, 被験者間に大きな不均衡は認められなかった (Table 1)。400mg 投与時の体重あたりの投与量は平均値で 6.5~6.7mg/kg, 600mg 投与時では 9.5~10.0mg/kg であった。

2. 安全性

ABK を単回投与した時の副作用は, 400mg 投

与時に軽度な尿中 β_2 MG 増加が1名1件認められたのみであり, 600mg 及びプラセボ投与時は認められなかった (Table 2)。

ABK を反復投与した時の副作用は, 600mg 投与時に歯髄炎が1名1件, プラセボ投与時のALT 上昇1名1件, 400mg 投与時の3名3件及び600mg 投与時の2名2件に β_2 MG 又は尿中 β_2 MG の軽微な上昇が認められたが, その他の検査項目 (I. 5. 観察, 検査, 調査項目参照) に異常変動は認められなかった (Table 3)。

単回及び反復投与時に発現した副作用の程度及び処置状況は, 600mg 反復投与時に発現した歯髄炎が中等度で処置を要した以外, すべて軽度であり無処置で回復した。なお, 生理学的検査 (体重, 血圧, 脈拍数, 呼吸数, 体温, 安静時12誘導心電図及び聴覚検査) において副作用は認められなかった。

Table 1. Demographic characteristics of healthy male volunteers in single or multiple administration of arbekacin sulfate.

Administration	Dose (mg)	N	Age (years)	Height (cm)	Body weight (kg)	BMI (kg/m ²)	Dose/BW (mg/kg)
Single	400	8	24.4 (20-29)	171.4 (159.1-176.5)	62.1 (55.9-75.4)	21.2 (19.2-25.1)	6.5 (5.3-7.2)
	placebo	4	22.8 (20-25)	174.3 (171.1-179.9)	68.7 (56.6-77.6)	22.6 (19.3-26.1)	-
	600	8	22.9 (20-31)	168.7 (164.8-173.4)	63.5 (52.1-69.7)	22.3 (19.2-24.7)	9.5 (8.6-11.5)
	placebo	4	22.3 (20-25)	173.2 (168.2-176.7)	63.1 (56.8-68.4)	21.0 (19.1-21.9)	-
Multiple	400	8	24.4 (20-35)	168.3 (160.4-174.3)	60.5 (53.0-67.6)	21.4 (18.9-23.4)	6.7 (5.9-7.5)
	placebo	2	27.0 (27-27)	166.5 (163.5-169.4)	59.1 (53.4-64.8)	21.3 (20.0-22.6)	-
	600	8	25.4 (20-31)	169.6 (158.9-177.8)	60.8 (50.1-72.1)	21.1 (19.0-24.7)	10.0 (8.3-12.0)
	placebo	2	28.0 (25-31)	166.4 (159.6-173.2)	57.9 (57.6-58.2)	21.0 (19.2-22.8)	-

Mean (min.-max.)

BMI: body mass index, BW: body weight

Table 2. Adverse reactions after single administration of arbekacin sulfate 400 or 600 mg as potency.

Dose	Event	Upper limit	Unit	Day 1 before administration	24 hours after administration	Day 8
400 mg single	β_2 MG urine increased	200	$\mu\text{g/L}$	88.5	260.7	117.8

Table 3. Adverse reactions after multiple administration of arbekacin sulfate 400 or 600 mg as potency.

Dose	Event	Upper limit	Unit	Day 1 before administration	Day 4 before administration	Day 7 before administration	Day 8	Day 14
placebo	ALT increased	42	IU/L	29	32	46	42	31
400 mg	β_2 MG urine increased	200	$\mu\text{g/L}$	69.2	124.2	203.9	73.5	65.3
400 mg	β_2 MG increased	1400	$\mu\text{g/L}$	1317.1	1179.1	1298.6	1582	1228.8
400 mg	β_2 MG increased	1400	$\mu\text{g/L}$	1208.7	1097.4	1245.3	1441.1	1245.5
600 mg	β_2 MG increased	1400	$\mu\text{g/L}$	1054.7	1328.7	1400.4	1135.7	1192
600 mg	β_2 MG urine increased	200	$\mu\text{g/L}$	25.3	210.4	209.2	120.4	13.1
600 mg	Dental pulpitis				Day 6 - Day 71			

Table 4. Laboratory values related kidney after multiple administration of arbekacin sulfate 400 or 600 mg as potency.

	Reference value	Unit	Dose (mg)	Day 1 before administration	Day 4 before administration	Day 7 before administration	Day 8 24 hours after administration
BUN	8.0-22.0	mg/dL	400	11.7 \pm 2.7	12.5 \pm 2.9	13.5 \pm 3.3	13.3 \pm 2.9
			600	11.4 \pm 2.4	11.5 \pm 2.6	14.5 \pm 2.6	12.9 \pm 3.3
serum creatinine	0.60-1.10	mg/dL	400	0.70 \pm 0.06	0.69 \pm 0.07	0.70 \pm 0.07	0.80 \pm 0.09
			600	0.64 \pm 0.06	0.68 \pm 0.08	0.69 \pm 0.06	0.76 \pm 0.09
β_2 MG	650-1400	$\mu\text{g/L}$	400	1061 \pm 144	1064 \pm 106	1105 \pm 164	1157 \pm 249
			600	1075 \pm 193	1125 \pm 164	1044 \pm 192	996 \pm 153
cystatin C	0.50-0.90	mg/L	400	0.66 \pm 0.07	0.68 \pm 0.05	0.65 \pm 0.04	0.67 \pm 0.06
			600	0.66 \pm 0.06	0.63 \pm 0.07	0.67 \pm 0.05	0.69 \pm 0.08
β_2 MG urine	-200	$\mu\text{g/L}$	400	69.4 \pm 29.4	78.7 \pm 35.6	122.8 \pm 52.9	75.6 \pm 51.1
			600	70.1 \pm 29.1	124.5 \pm 55.6	115.2 \pm 62.9	88.9 \pm 51.0

Mean \pm standard deviation ($n=8$)

β_2 MG: β_2 microglobulin, BUN: blood urea nitrogen

ABKを1回400mg又は600mg、1日1回7日間反復投与時の血清クレアチニン (Cr) 値の推移は、全ての被験者及び各投与量の平均値において反復投与4、7及び8日後もいずれも基準値内であった。8日後 (第7日投与24時間後) に基準値内の範囲で上昇する傾向が認められたが、その程度はわずかであり、600mg投与時の上昇の程度は400mg投与時と比較し少なかった。BUN、血清Cr、 β_2 MG、シスタチンC、尿中 β_2 MG、ALT、AST、尿中Cr、Crクリアランス及び尿中NAGの平均値及び標準偏差は、いずれも投与による上昇傾向は認められなかった (Table 4, Table 5,

Table 6)。

心電図検査において、QT間隔及びQTc間隔のカテゴリー集計では、 >450 msecのカテゴリーに分類された被験者がQT間隔で2名 (600mg投与時1名、プラセボ投与時1名)、QTc-I間隔で1名 (プラセボ投与時) みられたが、QT間隔及びQTc間隔が500 msecを上回った被験者はみられなかった。投与前日値との差では >30 msecのカテゴリーに分類された被験者がQT間隔で1名 (600mg投与時)、QTc-F間隔で1名 (プラセボ投与時)、QTc-B間隔で3名 (400mg投与時、600mg投与時、プラセボ投与時で各1名) 認められたが、

Table 5. Laboratory values related liver after multiple administration of arbekacin sulfate 400 or 600 mg as potency.

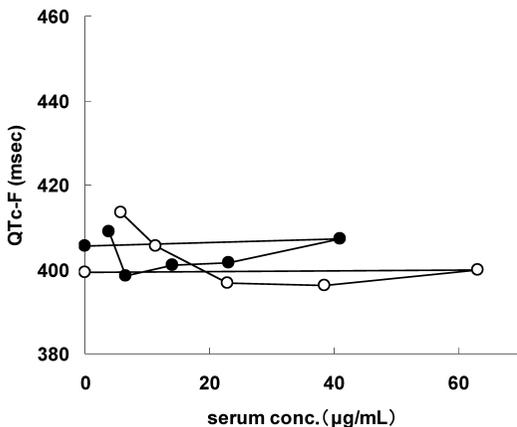
	Reference value	Unit	Dose (mg)	Day 1 before administration	Day 4 before administration	Day 7 before administration	Day 8 24 hours after administration
ALT	8-42	IU/L	400	14.4± 6.7	17.9± 10.3	19.3± 10.0	20.0± 10.2
			600	13.6± 5.4	17.3± 7.6	18.5± 9.4	19.3± 10.0
AST	13-33	IU/L	400	14.3± 2.4	16.4± 3.7	17.5± 3.5	16.9± 3.4
			600	12.9± 2.3	15.0± 3.9	14.5± 2.9	15.5± 3.2

Mean±standard deviation ($n=8$)

ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase

Table 6. Urine laboratory values related kidney after multiple administration of arbekacin sulfate 400 or 600 mg as potency.

	Reference value	Unit	Dose (mg)	from day - 1 to day 1 administration	from day 1 administration to after 24 hours administration	from day 4 administration to after 24 hours administration	from day 7 administration to after 24 hours administration
urine-creatinine	1.0-1.5	g/day	400	1.4± 0.2	1.5± 0.1	1.5± 0.2	1.5± 0.2
			600	1.5± 0.2	1.4± 0.2	1.4± 0.2	1.4± 0.2
creatinine-clearance	72-176	mL/min/1.73mm ²	400	149± 18	159± 13	158± 21	133± 22
			600	161± 14	154± 13	150± 14	132± 18
NAG	0.3-11.5	IU/L	400	3.1± 0.8	2.6± 0.7	4.2± 1.7	4.2± 1.6
			600	3.4± 1.6	2.9± 0.9	4.5± 1.2	6.0± 1.0

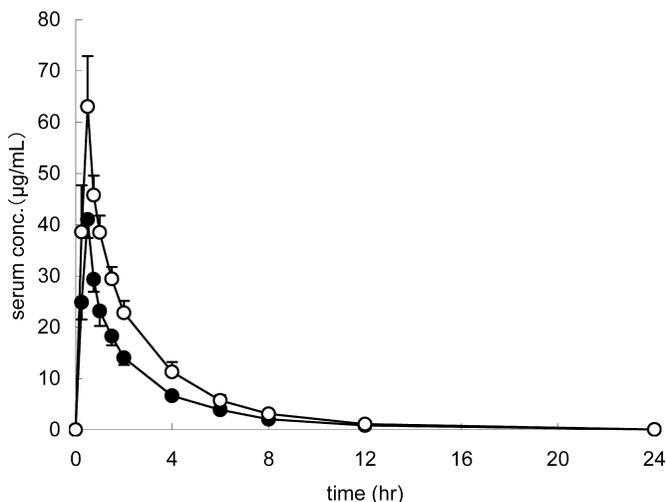
Mean±standard deviation ($n=8$)NAG: *N*-acetyl- β -glucosaminidase**Fig. 1. Relationship with serum concentrations of arbekacin and QTc-F interval after single administration of arbekacin sulfate 400 mg (●) or 600 mg (○) as potency.**

60 msec を超えた被験者は QTc-B 間隔でプラセボ投与時の 1 名のみであった。また、QT 間隔及び QTc 間隔 (Fig. 1) と血清中 ABK 濃度との関係は認められなかった。

3. 薬物動態

ABK 400 mg 又は 600 mg 単回静脈内投与時の血清中 ABK 濃度は、点滴静脈内投与開始後速やかに上昇し、投与開始から 24 時間後 (C_{trough}) では、400 mg, 600 mg とも血清 ABK の C_{trough} 平均は定量限界の $0.4 \mu\text{g/mL}$ 未満であった (Fig. 2)。投与終了時の C_{max} 及び点滴開始 1 時間後 (30 分点滴終了 30 分後) の血清中 ABK 濃度 (C_{peak}), T_{max} , $\text{AUC}_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, CL_{tot} , V_{ss} , 累積尿中排泄率及び CL_r を算出した (Table 7)。尿中 ABK 濃度 (平均値±標準偏差, 以下同様) は点滴静脈内投与開始後 0~2 時間で最

Fig. 2. Serum concentrations of arbekacin after single administration of arbekacin sulfate 400 mg (●) or 600 mg (○) as potency.



Mean ± standard deviation (n=8)

Table 7. Pharmacokinetic parameters of arbekacin after single administration of arbekacin sulfate 400 or 600 mg as potency.

Dose (mg)	N	C_{\max} C_{peak} (µg/mL)	T_{\max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{tot} (L/hr)	V_{ss} (L)	Urinary excretion (0-24 hr) (%)	CL_r (L/hr)
400	8	41.0 ± 3.6 23.2 ± 2.9	0.5 ± 0.0	90.2 ± 9.4	3.1 ± 1.2	4.5 ± 0.4	14.3 ± 2.7	85.9 ± 2.0	4.0 ± 0.4
600	8	63.0 ± 9.9 38.5 ± 3.3	0.5 ± 0.0	141.6 ± 12.2	2.8 ± 0.8	4.3 ± 0.4	12.5 ± 1.5	81.0 ± 7.1	3.6 ± 0.5

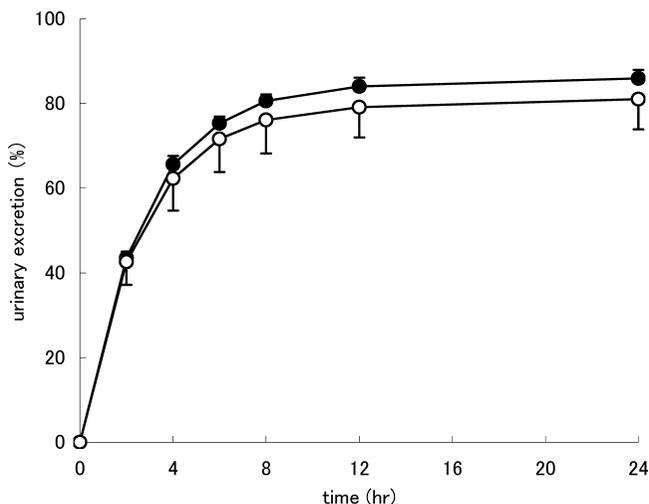
Mean ± standard deviation (n=8)

も高く、それぞれ $1051.3 \pm 823.1 \mu\text{g/mL}$, $1349.5 \pm 1164.5 \mu\text{g/mL}$ であった。その後経時的に低下し、投与開始後12~24時間では $19.19 \pm 5.01 \mu\text{g/mL}$, $19.36 \pm 6.15 \mu\text{g/mL}$ であった。2時間毎の尿中排泄率は投与開始後0~2時間で、それぞれ $43.5 \pm 1.5\%$, $42.6 \pm 5.4\%$ であった (Fig. 3)。投与終了時の C_{\max} , C_{peak} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増量に伴い増加した。また、 $t_{1/2}$, CL_{tot} , CL_r 及び V_{ss} はいずれの用量でも同程度の値であり、投与量による変化は認められなかった。

ABK 400mg 又は 600mg 反復投与における、第1, 4及び7日の点滴静脈内投与終了時のABKの

C_{\max} 及び C_{peak} , T_{\max} , $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, CL_{tot} , V_{ss} , 累積尿中排泄率及び CL_r を算出した。ABK 400mg 又は 600mg を反復投与した時の C_{\max} は、第1, 4及び7日に加え第2, 3, 5及び6日も同程度であった。また、第1, 4及び7日の C_{peak} もいずれも同程度の値であった (Table 8)。投与終了後、血清中ABK濃度は時間の経過とともに低下し、400mg 又は 600mg 投与時の C_{trough} の平均値は、各用量のいずれの日も $0.5 \mu\text{g/mL}$ 以下であった。なお、600mg 反復投与第7日目の投与24時間後の血清ABK濃度の平均値は、定量限界の $0.4 \mu\text{g/mL}$ 未満であり、反復投与による濃度の上昇傾向は認め

Fig. 3. Urinary excretion of arbekacin after single administration of arbekacin sulfate 400 mg (●) or 600 mg (○) as potency.



Mean ± standard deviation (n=8)

Table 8. Pharmacokinetic parameters of arbekacin after multiple administration of arbekacin sulfate 400 or 600 mg as potency.

Dose (mg)	Day	C_{\max} C_{peak} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{\max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{tot} (L/hr)	V_{ss} (L)	Urinary excretion (0-24hr)(%)	CL_r (L/hr)
400	Day1	43.9 ± 3.2 23.6 ± 2.7	0.5 ± 0.0	92.2 ± 16.0	3.4 ± 1.5	4.4 ± 0.7	13.9 ± 1.6	84.2 ± 4.9	3.9 ± 0.7
	Day4	44.0 ± 4.1 25.3 ± 2.8	0.5 ± 0.0	100.1 ± 16.7	5.0 ± 2.2	4.1 ± 0.7	16.5 ± 3.8	88.6 ± 2.9	3.8 ± 0.6
	Day7	44.4 ± 5.3 25.6 ± 2.1	0.5 ± 0.0	107.5 ± 17.1	6.4 ± 1.7	3.8 ± 0.6	18.6 ± 3.4	88.3 ± 6.0	3.5 ± 0.7
600	Day1	68.1 ± 5.8 35.1 ± 2.1	0.5 ± 0.0	148.7 ± 9.3	5.4 ± 1.2	4.1 ± 0.2	17.2 ± 2.7	83.7 ± 2.7	3.5 ± 0.2
	Day4	72.4 ± 5.1 38.2 ± 3.7	0.5 ± 0.0	157.5 ± 11.5	5.4 ± 1.4	3.8 ± 0.3	15.9 ± 2.9	87.9 ± 5.6	3.5 ± 0.4
	Day7	68.9 ± 5.4 38.0 ± 2.8	0.5 ± 0.0	149.9 ± 12.9	4.1 ± 1.6	4.0 ± 0.3	14.5 ± 2.8	91.4 ± 5.6	3.8 ± 0.3

Mean ± standard deviation (n=8)

られなかった (Fig. 4)。また、反復投与時の尿中排泄率はFig. 5のようになった。

ABK 400mg 及び 600mg 反復投与時の C_{\max} , C_{trough} , $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$ 及び CL_r について、投与時点 (第1, 4 及び 7日) の分散分析を行った結果、400mg 反復投与時の $t_{1/2}$ を除き投与時点間で差は認められなかった。

考察

健康成人男性を対象にABKの1回400mg又は600mgの単回及び1日1回7日間反復投与時の安全性及び薬物動態を検討した。その結果、安全性及び忍容性に問題は認められなかった。

ABKの用法・用量は、「成人に対して1日1回

Fig. 4. Serum concentrations of arbekacin after multiple administration of arbekacin sulfate 400 mg (●) or 600 mg (○) as potency.

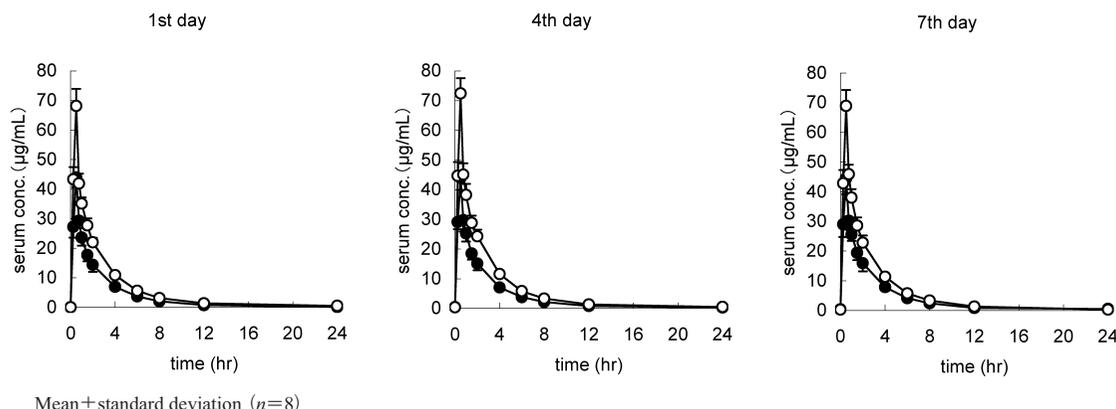
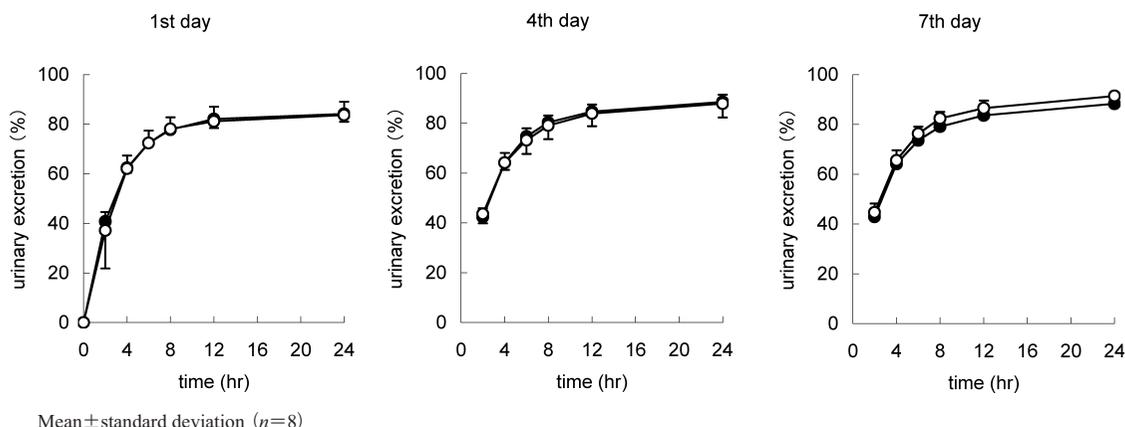


Fig. 5. Urinary excretion of arbekacin after multiple administration of arbekacin sulfate 400 mg (●) or 600 mg (○) as potency.



150~200mg (力価) を30分~2時間かけて点滴静注する。必要に応じ1日2回を点滴静注することも出来る」として用いられている。

AG薬は血中濃度と副作用発現に関連が指摘されており、ABKの場合は $2\mu\text{g/mL}$ 以上のトラフ値が繰り返されると腎障害の副作用発現率が高くなるため、抗菌薬TDMガイドラインでは、腎機能障害の観点から C_{trough} を $2\mu\text{g/mL}$ 未満とすることと報告されている²³⁾。第8脳神経障害は C_{trough} に、耳毒性の感受性亢進にはミトコンドリア遺伝子の1555点(A→G)変異が関与すると報告されてい

る²⁴⁾。これらの報告より、ABKを高用量投与時、とりわけ200mgを超える投与量での安全性及び薬物動態について検討することが重要である。

また、ABKの臨床効果は C_{max} に依存することから、1日1回投与が承認され、添付文書では目標 C_{max} は $9\sim 20\mu\text{g/mL}$ とされた。近年の検討では、 C_{peak} として $15\sim 20\mu\text{g/mL}$ 、平均投与量 5.8mg/kg が必要との報告²⁵⁾、300mg以上の高用量投与が必要との報告²⁶⁾、初期投与で設計 $5\sim 6\text{mg/kg}$ 以上で C_{peak} $10\sim 15\mu\text{g/mL}$ 以上が必要との報告²⁷⁾、また、腎機能正常者においては300~400mg、多剤耐性

菌感染症症例に対しては400~500mg投与を推奨する報告²⁸⁾もあり、さらにMICが2 μ g/mLの株も認められ、抗菌薬TDMガイドラインでは目標濃度ならびに $C_{\max}/MIC \geq 8$ を確保するためにABKの1回投与量を300mg、体重あたりの投与量として1日1回5.5~6.0mg/kgを必要とすると報告されている²³⁾。

しかしながら、200mgを超える投与量での十分な安全性及び薬物動態の検討はなされていない。そこで、健康成人男性を対象として、ABK高用量投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する目的で、臨床における投与量の現状並びに抗菌薬TDMガイドラインで示唆された1回300mg投与の2倍量を踏まえて、ABK1回400mg又は600mgを単回及び1日1回7日間反復投与する試験を実施した。

今回ABK投与時に発現した副作用は、髄膜炎、腎障害の指標となる血中及び尿中 β_2 MGの増加であり、発現した副作用はすべて「回復」の転帰が認められた。また、いずれの血中及び尿中 β_2 MGの変動も非常に軽微であり臨床的に大きな問題となる変化ではなく、処置なく、投与終了1週間後には回復した。その他の腎機能に関する血清及び尿Cr、BUN、シスタチンC、Crクリアランス、尿中NAG等の検査値に異常変動はなく、ABKの C_{trough} は、600mgの1日1回7日間反復投与時においても腎毒性発現の目安である2 μ g/mL未満(0.5 μ g/mL以下)であり、また、これらの副作用と血清中ABK濃度の関係は認められなかった。また、血清Crにおいて、投与7日目の投与24時間後に上昇する傾向が認められたが、基準値内の範囲であり、その程度はわずかであった。600mg投与時の上昇の程度は、400mg投与時と比較し少なく投与終了により上昇が収まったが、長期間投与の場合は検査などの観察を要すると考えられた。加えて、肝機能に関するALT及びASTの上昇傾向やその他の臨床検査項目(I. 5. 観察、

検査、調査項目参照)に異常変動は認められなかった。

AG薬の聴覚障害は高周波音に始まり低周波音へと波及するため障害の早期発見のためには聴覚検査の最高周波数の8kHzの検査が有用である²²⁾。今回、投与後において高周波数の8kHzを含む聴覚検査に全く異常等の問題は認められなかった。つまり、1日1回7日間600mg反復投与、即ち、総計4200mg投与し、 C_{trough} が最大0.5 μ g/mL程度に維持された状態においては聴覚障害は認められなかった。本試験では、本人又はその血族にAG薬による難聴等を有する者を除外した者を対象に投薬しているため、被験者背景を含めた聴覚障害の状況を確認した上で投薬を行うことは有用かもしれない。

加えて、心電図検査の結果、ABK投与による臨床的に意味のあるQT間隔又はQTc間隔の延長も認められず血清中薬物濃度との関係も認められなかった。

なお、神経-筋接合部障害(呼吸障害)は認められなかった。

ABK 400mg又は600mg反復投与時の C_{\max} 、 C_{trough} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び CL_r について、投与時点(第1、4及び7日)の分散分析を行った結果、投与日により差は認められなかった。したがって、ABK 400mg及び600mgの1日1回7日間反復投与による血清中ABK濃度に蓄積性はなく、ABK 400mg及び600mgを1日1回反復投与(30分点滴)したときの薬物動態は、単回投与の薬物動態が繰り返されると考えられた。また、 CL_{tot} 、 CL_r 及び V_{ss} は投与日間及び各投与量で同程度の値であり、 CL_r を含めたクリアランスは600mg反復投与においても低下が認められなかった。投与開始24時間後までの累積尿中排泄率(平均値)は、単回投与で85.9%又は81.0%であり、いずれの用量でも反復投与による大きな変動はみられなかった。また、この数値は健康成人男性にABK 200mgを単

回投与 (60分点滴) したときの値²²⁾と同程度であった。なお、ABK 400mg 反復投与時の $t_{1/2}$ は、第1日に比べて第7日で有意に延長した。一方、600mg 反復投与時ではいずれの投与日も同程度で差はなく、用量に依存する変化が認められない結果より、400mg 反復投与で認められた有意差は、投与量による薬物動態の変化による差ではないものと考えられた。

以上の結果から、ABK 400mg 及び600mg を腎機能が正常な健康成人男性に単回投与又は1日1回7日間反復投与 (30分点滴) した場合、腎機能への影響及び聴覚障害等の安全性に大きな問題はなく、またその際の C_{max} は、それぞれ36.7~54.1及び44.2~78.5 $\mu\text{g/mL}$ 、 C_{peak} はそれぞれ19.4~28.4、32.9~43.8 $\mu\text{g/mL}$ で、いずれの投与量においても投与24時間後には0.5 $\mu\text{g/mL}$ 以下に低下し、反復投与時においても蓄積性は認められなかった。

謝辞

本試験の実施に際し、試験責任医師として多大な御尽力をいただきました、医療法人幸良会シーピーシー治験病院院長、深瀬広幸先生に深謝致します。

引用文献

- 1) CRAIG, W. A.: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin. Infect. Dis.* 26: 1~12, 1998
- 2) MATTIE, H.; W. A. CRAIG, *et al.*: Determinants of efficacy and toxicity of aminoglycosides. *J. Antimicrob. Chemother.* 24: 281~293, 1989
- 3) YASUHARA, M.; T. IGA, *et al.*: Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. *Ther. Drug Monit.* 20: 139~148, 1998
- 4) TERAMACHI, H.; H. HATAKEYAMA, R. MATSUSHITA, *et al.*: Evaluation of predictability for vancomycin dosage regimens by the Bayesian method with Japanese population pharmacokinetic parameters. *Biol. Pharm. Bull.* 25: 1333~1338, 2002
- 5) 森田邦彦, 谷川原祐介: 薬物血中濃度モニタリングの実際 —医薬品の適正使用に向けて—。日本醫事新報 4117: 27~32, 2003
- 6) 小野寺昭一, 生方公子 (監修): ベーシック・レクチャー (3) 基礎から理解するPK/PD—抗微生物薬の化学的投与法の基礎—。協和企画, 2005
- 7) 戸塚恭一, 後藤 元 (監修): ベーシック・レクチャー (4) PK/PDを考慮したTDMの実際と抗菌薬の使い方。協和企画, 2006
- 8) 戸塚恭一 (監修): 日常診療に役立つ抗菌薬のPK/PD。ユニオンエース, 2006
- 9) 日本化学療法学会: PK/PDガイドライン。2007
- 10) BARCLAY, M. L.; C. M. KIRKPATRICK & E. J. BEGG: Once daily aminoglycoside therapy. Is it less toxic than multiple daily doses and how should it be monitored? *Clin. Pharmacokinet.* 36: 89~98, 1999
- 11) 松野恒夫: 特集TDMの薬剤業務への活用: 抗生物質のTDM。薬局 55: 69~79, 2004
- 12) 榮井 毅, 百地千佳子, 塩見和子, 他: TDMを利用したアルベカシン1日1回投与方法。日本病院薬剤師会雑誌 39: 51~53, 2003
- 13) 谷風尚子, 小松 方, 島川宏一, 他: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌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。日本化学療法学会雑誌 52: 469~473, 2004
- 14) 小林昌宏, 齊京明子, 相馬一亥, 他: PK/PD解析に基づくarbekacinの至適投与方法。日本化学療法学会雑誌 54: 18~24, 2006
- 15) 清水喜八郎, 相川直樹, 谷川原祐介, 他: 本邦における抗MRSA薬arbekacinを中心とした使用実態。日本化学療法学会雑誌 51: 717~730, 2003
- 16) 佐藤玲子, 谷川原祐介: 抗MRSA薬のPK/PDに基づく適正使用法。Curr. Concept. Infect. Dis. 24: 6~9, 2005
- 17) TANIGAWARA, Y.; R. SATO, K. MORITA, *et al.*: Population pharmacokinetics of arbekacin in patients infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50: 3754~3762, 2006
- 18) SATO, R.; Y. TANIGAWARA, M. KAKU, *et al.*:

- Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of arbekacin for treatment of patients infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50: 3763~3769, 2006
- 19) 河野 仁, 谷川原祐介: 硫酸アルベカシンの薬物血中濃度モニタリング施行患者に対する特定使用成績調査。TDM 研究 27: 55~71, 2010
- 20) 相川直樹, 河野 茂, 賀来満夫, 他: MRSA 感染症患者に対する arbekacin 200mg 1日1回投与の治療効果—臨床薬理試験—。日本化学療法学会雑誌 56: 299~312, 2008
- 21) 佐藤信雄, 三浦有紀, 三富奈由, 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 27: 98~110, 2010
- 22) ハベカシン硫酸塩注射液添付文書, Meiji Seika ファルマ株式会社, 第7版, 2011
- 23) 竹末芳生, 大曲貴夫, 笠原 敬, 他: 「抗菌薬 TDM ガイドライン」日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会。Jpn. J. Chemother. 60: 393~445, 2012
- 24) 山嵜達也: 進行性感音難聴。耳鼻咽喉科臨床 104: 533~540, 2011
- 25) 木村利美, 砂川慶介, 戸塚恭一, 他: 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。日本化学療法学会雑誌 59: 597~604, 2011
- 26) YAMAMOTO, Y.; K. IZUMIKAWA, K. HASHIGUCHI, *et al.*: The efficacy and safety of high-dose arbekacin sulfate therapy (once-daily treatment) in patients with MRSA infection. *J. Infect. Chemother.* 18: 241~246, 2012
- 27) MATSUMOTO, T.; H. HANAKI, T. KIMURA, *et al.*: Clinical efficacy and safety of arbekacin sulfate in patients with MRSA sepsis or pneumonia: A multi-institutional study. *J. Infect. Chemother.* 19: 128~137, 2013
- 28) 木村匡男, 山岸由佳, 川澄紀代, 他: Cmax/MIC からみたアルベカシンの有効性に関する検討。Jpn. J. Antibiotics 65: 263~269, 2012

Safety and pharmacokinetics of 400 and 600 mg arbekacin sulfate to healthy male volunteers

KEISUKE SUNAKAWA

Research Organization for Infection Control Sciences,
Kitasato University

SEIJI HORI

Department of Infectious Diseases and Infection Control,
Jikei University School of Medicine

We assessed the safety and pharmacokinetics of arbekacin sulfate (ABK, brand name: Habekacin[®] injection) in single and 7-day multiple administration of ABK 400 and 600 mg as potency to healthy male volunteers.

In the single administration of ABK 400 and 600 mg (over 30 min, drip infusion), C_{\max} values were $41.0 \pm 3.6 \mu\text{g/mL}$ and $63.0 \pm 9.9 \mu\text{g/mL}$, respectively. Serum ABK concentrations at 60 min (C_{peak}) after the start of administration were $23.2 \pm 2.9 \mu\text{g/mL}$ and $38.5 \pm 3.3 \mu\text{g/mL}$, respectively, and the mean serum ABK concentrations at 24 hr (C_{trough}) after the start of administration were less than $0.4 \mu\text{g/mL}$ (LOQ: limited of quantitation). C_{\max} , C_{peak} and $\text{AUC}_{0-\infty}$ were increased with doses, and $t_{1/2}$, CL_{tot} , CL_r , V_{ss} and urinary excretion were comparable at both doses.

In the multiple administration of ABK 400 and 600 mg (over 30 min, drip infusion) once a day for 7 days, C_{\max} , C_{peak} and $\text{AUC}_{0-\infty}$ were comparable from the 1st day through to 7th day and increased with doses. After the administration, the serum ABK concentrations were decreased with time, and the means of C_{trough} were $0.4 \mu\text{g/mL}$ (LOQ)– $0.5 \mu\text{g/mL}$, which showed ABK has no tendency toward accumulation. In addition, $t_{1/2}$, CL_{tot} , CL_r , V_{ss} and urinary excretion were constant throughout administration days at either dose, and CL_{tot} containing CL_r was not decreased. There were no notable changes in the functions of the kidney, auditory organs, *etc.*

Based on the above-mentioned results, when ABK 400 or 600 mg was intravenously administered over 30 min once or once a day for 7 days to the healthy male volunteers with normal renal clearance, it is suggested there were no problems in terms of safety, and C_{\max} were 36.7–54.1 and 44.2–78.5 $\mu\text{g/mL}$, respectively. In addition, C_{trough} was $0.5 \mu\text{g/mL}$ or lower at either doses and ABK was not accumulated in multiple administration of ABK. ABK was, therefore, expected to have good safety profile and favorable pharmacokinetics.