

## アミノ配糖体系抗生剤の薬動学的研究. 2

Amikacin と Kanamycin について

山作房之輔・鈴木康稔

水原郷病院内科

(昭和 55 年 10 月 2 日受付)

健康成人志願者 4 名 (A 群) に cross over して Amikacin (AMK) 400 mg と Kanamycin (KM) 1,000 mg ずつを 1 回筋注して血中濃度を測定し, 別の志願者 3 名 (B 群) に AMK 400 mg を 8 時間間隔で 5 回筋注して 1 回目と 5 回目の血中濃度を測定し, それぞれ one compartment open model を用いてコンピューター解析を行なった。

1 回筋注群の AMK と KM の薬動学的 parameter の間には大きな差はなく, B 群の AMK 血中濃度推移と A 群の 1 回筋注時の parameter から 8 時間間隔筋注を想定して計算した血中濃度推移は近似で, 両群とも理論上の AMK 平均最高血中濃度 (Cmax) は 20  $\mu\text{g/ml}$  を越えなかった。一方, KM 群の 1,000 mg 1 回筋注時, ならびに 12 時間間隔反復筋注を想定した際の平均 Cmax はそれぞれ 32.5, および 33.4  $\mu\text{g/ml}$  で, KM の中毒濃度とされる 30  $\mu\text{g/ml}$  を越えていた。

1 群 3 羽の家兎に AMK, および KM を 150 mg/kg, 300 mg/kg, 500 mg/kg ずつ 10 日間筋注した腎毒性試験では両剤の腎毒性の間に大きな差はないが AMK がやや強い成績が得られた。

以上の薬動学的成績と腎毒性を総合すると AMK 400 mg の 1 日 2 回筋注療法は KM 1,000 mg の 1 日 2 回筋注療法より安全性の高い治療法と考えられ, 重症感染症に対する AMK 400 mg 1 日 3 回療法も副作用チェックを行ないつつ実施すれば有用性の高い治療法と考えられた。

## はじめに

Amikacin (AMK) は Kanamycin (KM) の 2-deoxy-streptomine の 1 位の アミノ基を L (-)- $\gamma$ -amino- $\alpha$ -hydroxybutylic acid でアシル化した抗生剤で, 第 1 報で検討した Gentamicin (GM), Dibekacin (DKB), Tobramycin (TOB) などに耐性の緑膿菌, *Klebsiella* などに感受性で, 前記のアミノ配糖体系抗生剤の耐性菌が増加しつつある折から, 本剤の有効にして安全な使用法を検討するために KM と比較しながら薬動学的解析と腎毒性試験を行ない, 考察した。

## 方法

## 対象と抗生剤使用法

第 1 報<sup>1)</sup> と同一の健康成人志願者 4 名 (第 1 報 Table 1 参照) に Amikacin (AMK) 400 mg と Kanamycin (KM) 1,000 mg を 1 週間の間隔をおいて cross over してそれぞれ 1 回筋注し, また, 別の健康成人志願者 3 名 (Table 1) には AMK 400 mg を 8 時間間隔で 5 回筋注した。抗生剤濃度測定のための採血時間は反復筋注群に 4 時間を加えたほかは第 1 報と同様である。

## 抗生剤濃度測定法と薬動学的解析法

第 1 報と同一の方法によった。

Table 1 Background of volunteers in the group of multiple intramuscular dosing at 8 hours intervals

Case	Name	Age	Height (m)	Weight (kg)	Body surface area (m <sup>2</sup> )	Creatinine clearance (ml/min)
E	K. N.	20	1.755	66	1.81	106
F	S. T.	19	1.673	66	1.74	118
G	T. O.	20	1.625	51	1.53	116
Mean			1.684	61	1.69	113

## 腎毒性実験

1群3羽の家兎に AMK, および KM をそれぞれ 150 mg/kg, 300 mg/kg, 500 mg/kg ずつ1日1回, 10日間連日筋注し, 実験開始前, 5日後, 10日後に採血し, 血清クレアチニン (Cr), 尿素窒素 (BUN), GOT, GPT ならびに AMK と KM の血中濃度を測定した。血中濃度測定時の標準液は健康家兎血清により希釈した。

## 成績

AMK 400 mg, および KM 1,000 mg 1回筋注群の4例の血中濃度実測値を Table 2 に, 薬動学的 parameter を Table 3 に示した。

1回筋注群の志願者の平均体重は 62.5 kg で, AMK 400 mg は平均 6.4 mg/kg となり, 一方, わが国の KM の常用1回量である 1,000 mg は 16 mg/kg であった。AMK 400 mg 筋注1時間後の血中濃度は 21~12.5, 平均 16.6  $\mu\text{g/ml}$  で, KM 1,000 mg 筋注1時間後のおよそ1/2であった。筋注6時間後の血中濃度は, AMK は 1~2  $\mu\text{g/ml}$  であったが, KM は 4~10  $\mu\text{g/ml}$

Table 2 Serum concentrations of amikacin and kanamycin in four adult volunteers after intramuscular injections

Drug	Case	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h
AMK 400 mg	A	21	13.2	7.1	3.6	2.1
	B	16	12.5	6.5	3.4	1.3
	C	17	11	8.2	4.5	1.4
	D	12.5	11.3	8	5.6	2
	Mean	16.6	12	7.5	4.3	1.7
KM 1,000 mg	A	30	34	25	16	6.4
	B	42	34	21.5	11.5	4.4
	C	28	26	15	8.4	5.3
	D	21	32	28	19	10
	Mean	30.5	31.5	22.4	13.7	6.5

であった。

薬動学的解析によって得られた AMK の最高血中濃

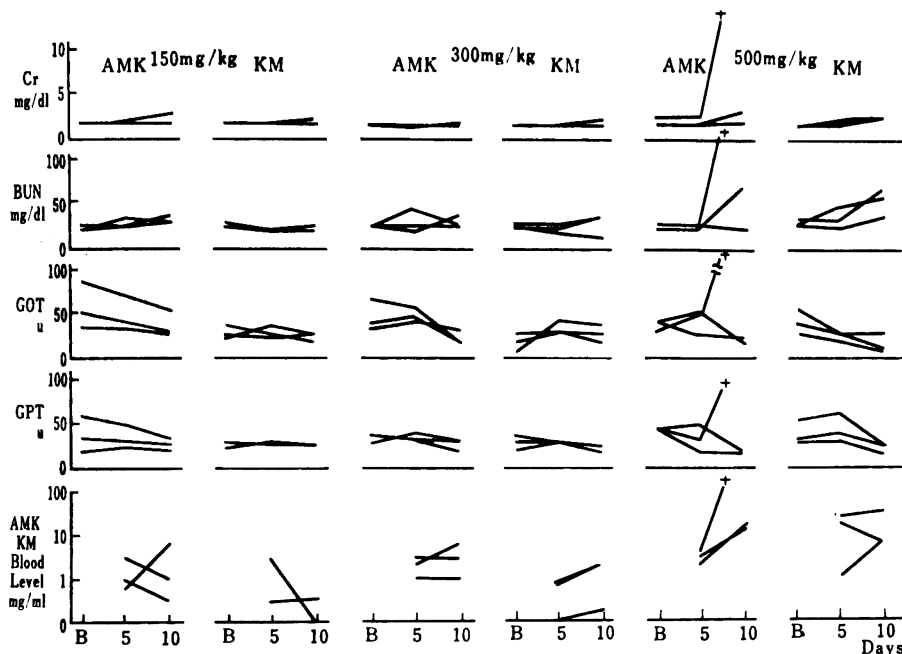
Table 3 Pharmacokinetic parameters of amikacin and kanamycin in healthy adult volunteers after intramuscular injections

Drug	Case	Ka	Kel	Vd	Tmax	Cmax	T/2	C antibiotic
AMK 400 mg	A	2.7	0.59	11.8	0.72	22.09	1.17	117.12
	B	1.1	0.84	10.6	1.02	16.12	0.83	147.56
	C	3.4	0.45	16.5	0.68	17.91	1.56	122.26
	D	1.3	0.47	17.5	1.25	12.74	1.48	136.51
	Average	2.1	0.52	15.0	0.89	16.72	1.33	130.45
KM 1,000 mg	A	0.7	0.67	10.9	1.50	33.69	1.04	121.03
	B	1.3	0.62	12.2	1.08	42.18	1.12	125.33
	C	1.2	0.58	17.8	1.15	28.86	1.21	170.99
	D	0.5	0.51	12.6	1.95	29.13	1.35	108.13
	Average	0.8	0.66	12.1	1.42	32.51	1.06	132.64

Table 4 Serum concentrations and pharmacokinetic parameters of amikacin in the group of multiple intramuscular dosing at 8 hours intervals

Case		before	0.5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	Ka	Kel	Vd
E	after 1st i. m. injection	0	18	16	10	6.9	4.3	1.7	5.08	0.44	17.6
	after 5th i. m. injection	0.7	15.2	19	13	8.8	5.6	1.6	1.80	0.52	13.5
F	after 1st i. m. injection	0	13.5	15	12	7.7	4.6	2.0	2.03	0.46	16.8
	after 5th i. m. injection	0.8	16	16	9.9	6.0	3.7	1.9	3.23	0.50	17.5
G	after 1st i. m. injection	0	21	16.5	10	7.7	4.2	1.8	59.72	0.44	15.5
	after 5th i. m. injection	1.3	18	17	11.5	10.5	6.2	2.7	4.51	0.33	19.4
Mean	after 1st i. m. injection	0	17.5	15.8	10.7	7.43	4.37	1.83	4.63	0.42	17.9
	after 5th i. m. injection	0.93	16.4	17.3	11.5	8.43	5.17	2.07	2.92	0.42	17.2

Fig. 1 Nephrotoxicity of amikacin and kanamycin in the rabbits  
B: Before the experiments



度 (Cmax) は 22.1~12.7, 平均 16.7  $\mu\text{g/ml}$  で, KM の Cmax 42.2~28.9, 平均 32.5  $\mu\text{g/ml}$  のおよそ 1/2 であった。AMK と KM の分布容積, 血中濃度半減期, 抗生剤クリアランスは両剤の間に大きな差はなく, 第 1 報で検討した 3 剤の間にも大きな差を認めなかった。

反復筋注群の志願者 E, F, G に AMK 400 mg を 8 時間間隔で 5 回反復筋注した際に 1 回目と 5 回目筋注後に測定した血中濃度と parameter を Table 4 に示した。

AMK と KM の腎毒性試験の成績を Fig. 1 に示した。150 mg/kg 群と 300 mg/kg 群では AMK 群, KM 群とも腎, 肝機能に変化なく, AMK, KM 血中濃度は蓄積せず, 組織学的にも両剤の 300 mg 群の一部の遠位尿管に軽度の拡張を認めただけであった。500 mg/kg 群では AMK 群の 1 羽は 8 日目に死亡したが, 死亡直前の血清クレアチニンは 13.4, BUN は 138 mg/dl, GOT は 490, GPT は 88 単位にそれぞれ上昇し, AMK 血中濃度も 100  $\mu\text{g/ml}$  に蓄積した。他の 2 羽は 10 日後の AMK 血中濃度が 12, および 15  $\mu\text{g/ml}$  で 5 日後に比して蓄積傾向を認め, この中の 1 羽のクレアチニン値は 3.3, BUN は 72 mg/dl に上昇していた。一方, KM 群は全例 10 日後まで生存した。2 羽の体重が実験開始前の 1.8, および 1.7 kg から 10 日後には 1.55, および

1.5 kg に低下, BUN は 60, および 63 mg/dl に上昇, この中 1 羽の KM 血中濃度は 5 日後に 25, 10 日後に 34  $\mu\text{g/ml}$  に上昇したが, クレアチニン値は 2.7, および 2.3 mg/dl であった。組織学的には AMK 群中の死亡例は広範な尿管壊死を認め, 他の 2 羽は近位尿管のヒアリン変性と腫脹, 一部の間質に細胞浸潤を認め, 中 1 羽は小範囲の尿管壊死を伴っていた。KM 群は全例近位尿管のヒアリン変性と間質の細胞浸潤を認めた。以上の結果, AMK の腎毒性は KM と大きな差はないが, やや強いと考えられた。

#### 考 察

AMK は *in vitro* で *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa* の大部分を 4~8  $\mu\text{g/ml}$  以下, GM 耐性の *P. aeruginosa* の多くを 8~16  $\mu\text{g/ml}$  以下で発育阻止し<sup>2,3)</sup>, 欧米ではおおむね 7.5 mg/kg ずつ 12 時間間隔で筋注されることが多く<sup>4)</sup>, KM と同じ使用法で用いられている。このほか 200 mg/m<sup>2</sup> (欧米人の平均体表面積 1.73 m<sup>2</sup> で換算すると 350 mg) ずつ 8 時間間隔や, 重症例では 150 mg/m<sup>2</sup> ずつ 6 時間間隔使用を勧めるものもある<sup>5)</sup>。わが国では AMK の 1 日使用量が 600~800 mg のことが多く, 欧米に比較してやや少なめである反面, KM はおおむね 1g ずつ 1 日 2 回で, 7~

7.5 mg/kg ずつ 1日 2~3回<sup>6,7)</sup>の欧米より多めである。

著者らはさきに家兎に対する AMK の腎毒性試験を行ない、KM よりやや強めと推定したが<sup>9)</sup>、AMK と KM の試験を別々に行なって比較したので今回は両剤の腎毒性試験を同時に併行して行ない、再検討した。その結果、300 mg/kg、10日間筋注群では両剤とも生化学的検査に異常を認めず、両剤の腎毒性は 100 mg/kg 代の使用量で毒性の出現する GM, DKB, TOB などよりは明らかに弱く、500 mg/kg 群の成績から AMK の腎毒性は KM と大差はないが、やや強いと結論した。一方、AMK の聴器毒性は KM より弱いので<sup>9)</sup>、副作用の起こり易い血中濃度の上限は 1975 年の西独における AMK 国際シンポジウムで KIRBY<sup>10)</sup> が述べたように KM と同じく 30  $\mu\text{g/ml}$  とするのが妥当と思われた。

第 1 報と同じ健康成人志願者に AMK は製剤が 100 単位である関係から 400 mg (平均 6.4 mg/kg, 233 mg/m<sup>2</sup>) を用い、KM はわが国の通常 1 回量である 1g (平均 16 mg/kg, 581 mg/m<sup>2</sup>) を筋注し、parameter を求めたが、薬剤の吸収に関する情報に乏しい  $K_a$  を除き、 $K_{el}$  と  $V_d$  は両剤の間に大きな差を認めず、4 名の志願者に cross over して 7.5 mg/kg ずつの AMK と KM を筋注し、ほぼ等しい平均血中濃度推移を認めた KIRBY ら<sup>10)</sup> の成績と一致し、AMK は薬動学的にも毒性の面からも KM とよく似た抗生剤と考えられた。第 1 報と同じ計算を行なって求めた、注射間隔を 8 時間、ならびに 12 時間とした場合を想定した理論的血中濃度の経時的推移は、8 時間間隔の際は 3~4 回目筋注以後、12

Table 5 Estimated maximal and minimal serum concentrations after presumptive multiple intramuscular injection of 400 mg of amikacin and 1,000 mg of kanamycin

Dgur	Case	Interval			
		8 hrs		12 hrs	
		Cmax	Cmin	Cmax	Cmin
AMK 400 mg	A	22.31	0.38	22.18	0.37
	B	16.19	0.16	15.79	0.0064
	C	18.51	0.81	17.90	0.13
	D	13.26	0.88	12.92	0.13
	Average	17.08	0.56	16.84	0.069
KM 1,000 mg	A	37.75	2.41	34.35	0.21
	B	42.75	1.10	41.78	0.092
	C	29.40	1.06	28.51	0.10
	D	31.71	5.52	29.32	1.12
	Average	33.31	1.82	33.43	0.14

Fig. 2 Simulated serum levels calculated from the parameters obtained from the mean serum levels after the first (the above line) and fifth (the below line) injections. The points are determined datas.

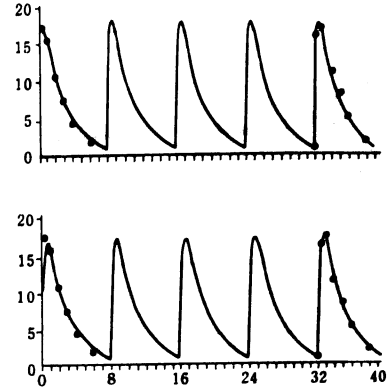


Table 6 Estimated duration of the serum concentrations higher than 3.13, 8 and 15  $\mu\text{g/ml}$  in the volunteers after multiple intramuscular injections of 400 mg of amikacin at 8 hours intervals (hrs)

Case	Parameter	>3.13 $\mu\text{g/ml}$	> 8 $\mu\text{g/ml}$	>15 $\mu\text{g/ml}$
A	1 st injection	4.41	2.76	1.53
B	1 st injection	4.09	2.54	0.80
C	1 st injection	4.95	2.76	1.14
D	1 st injection	5.17	2.76	n.a.*
E	1 st injection	4.76	2.57	1.00
	5 th injection	4.93	2.99	1.37
F	1 st injection	4.96	2.76	0.71
	5 th injection	4.33	2.35	0.74
G	1 st injection	4.83	2.71	1.29
	5 th injection	6.14	3.23	1.16

\* : not attained

時間間隔の際は 2 回目筋注以後に steady state level に達し、その際の最高、最低濃度として Table 5 の値が得られた。AMK では 400 mg ずつ 8 時間間隔で筋注しても 30  $\mu\text{g/ml}$  に達しないが、KM は 1g を 12 時間間隔で用いても  $C_{max}$  が中毒濃度を越える可能性が示された。

これらの理論上の成績を裏付けるために別の志願者 3 名 (E~G) に AMK 400 mg (平均 6.6 mg/kg, 237 mg/m<sup>2</sup>) ずつ 8 時間間隔の筋注を 5 回反復し、平均血中

濃度の simulation curve とし、5回目の平均血中濃度を Fig. 2 に示した。Fig. 2 の上は1回目筋注時の parameter から、下は5回目筋注時の parameter を用いて描いた simulation curve で、両方とも実測値と理論値はほぼ一致し、AMK の場合にも第1報と同じ結果を得た。

AMK の高度感受性菌の MIC に相当する  $3.13 \mu\text{g/ml}$  以上、中等感受性菌の MIC にあたる  $8 \mu\text{g/ml}$  以上、低感受性菌の MIC にあたる  $15 \mu\text{g/ml}$  以上の血中濃度持続時間を各志願者について求め Table 6 に示した。 $3.13 \mu\text{g/ml}$  以上の持続時間はおおむね4、ないし5時間あるので、高度感受性菌感染の場合には  $400 \text{mg}$  ずつ1日2回筋注で十分な効果が期待され、 $\text{KM } 1\text{g}$  ずつ1日2回筋注よりも副作用の少ない使用法と考えられた。一方、中等度感受性菌感染の場合には  $8 \mu\text{g/ml}$  以上の有効血中濃度持続時間が2～3時間である関係から、12時間間隔よりも8時間間隔筋注のほうが有効性が高く、かつ、 $C_{\text{max}}$  も中毒濃度以下であるから、副作用のチェックを行ないながら治療すれば臨床的に有用性の高い治療法と考えられた。

#### 文 献

- 1) 山作房之輔, 鈴木康稔: アミノ配糖体系抗生剤の薬動学的研究, 1. gentamicin, dibekacin, tobramycin について. *Chemotherapy* 29 (5): ~1981
- 2) LINZENMEIER, G.; P. NAUMANN, H. NEUSSEL & H. ROSIN: *In vitro* susceptibility of clinically important bacteria to amikacin. Correlation of results of broth dilution and disk sensi-

vity tests and effect of medium composition. *J. Infect. Dis.* 134 (Suppl.): 262~270, 1976

- 3) KNOTHE, H.: *In vitro* susceptibility of recently isolated gram-negative bacteria to gentamicin, sisomicin, tobramycin, and amikacin. *J. Infect. Dis.* 134 (Suppl.): 271~274, 1976
- 4) MEYER, R. D.; R. P. LEWIS, E. D. CARMALT & S. H. FINEGOLD: Amikacin therapy for serious gram-negative bacillary infections. *Ann. Intern. Med.* 83: 790~800, 1975
- 5) BODEY, G. P.; M. VALDIVIESO, R. FELD & V. RODRIGUEZ: Pharmacology of amikacin in humans. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 5: 508~512, 1974
- 6) CUTLER, R. E. & B. M. ORME: Correlation of serum creatinine concentration and kanamycin half-life. *J. Amer. Med. Ass.* 209: 539~542, 1969
- 7) MCCLOSKEY, R. V. & G. G. BECKER: Evaluation of the Culter-Orme method for administration kanamycin during renal failure. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1: 161~164, 1970
- 8) 山作房之輔, 他: Amikacin (BB-K8) の腎毒性と腎機能障害者の血中動態. *Jap. J. Antibiotics* 27: 366~369, 1974
- 9) 秋吉正豊, 他: KW-1062 聴器毒性および安全性の評価に関する動物実験. *Chemotherapy* 25: 1892~1914, 1977
- 10) KIRBY, W. M. M.; J. T. CLARKE, R. D. LIBKE & C. REGAMEY: Clinical pharmacology of amikacin and kanamycin. *J. Infect. Dis.* 134 (Suppl.): 312~315, 1976

## PHARMACOKINETIC STUDIES ON AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTICS. II AMIKACIN AND KANAMYCIN

FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTOSHI SUZUKI  
Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

Serum levels of amikacin and kanamycin were determined after single intramuscular administration at the dose of 400 mg and 1,000 mg, respectively, to four healthy subjects. Amikacin was repetitively administered five times at 8-hours interval at the dose of 400 mg per each administration to other three healthy subjects, and the serum levels after 1st and 5th administration were determined. These serum level were pharmacokinetically analyzed with one-compartment open model. There was no significant difference in pharmacokinetic parameters between amikacin and kanamycin.

The serum amikacin concentrations during the repetitive administration were calculated using the pharmacokinetic parameters obtained from the serum levels after the single administration. The values predicted were almost the same as those observed. The maximal serum concentrations calculated in both single and repetitive administration were below 20  $\mu\text{g/ml}$ . On the other hand, the maximal serum concentrations of kanamycin calculated in single and repetitive administration at 12-hour interval were 32.5 and 33.4  $\mu\text{g/ml}$ , respectively. They were above 30  $\mu\text{g/ml}$ , which has been considered to be a toxic serum concentration of kanamycin.

Renal toxicities in rabbits were compared between amikacin and kanamycin, after these antibiotics were administered, 150 mg/kg/day, 300 mg/kg/day, and 500 mg/kg/day for 10 consecutive days. There was no big difference between two antibiotics, though, amikacin was slightly more toxic than kanamycin.

Accordingly, it is concluded that the twice-a-day use of amikacin at the dose of 400 mg are safer clinical therapy than that of kanamycin at the dose of 1,000 mg. Moreover, if the side effects are monitored during the therapy, the three-times-a-day use of amikacin at the dose of 400 mg for a serious case are also useful clinical therapy.