

## KW-1070 (Fortimicin) の臨床第一相試験

上 田 泰

東京慈恵会医科大学

齊藤 篤・嶋田甚五郎・大森雅久

柴 孝也・山路武久・井原裕宜

北條敏夫・加地正伸・三枝幹文

宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科

健康成人男子志願者7名を対象に新 aminoglycoside 系抗生剤 KW-1070 (fortimicin) の臨床第一相試験を行い、ヒトでの安全性と吸収、排泄動態を検討した。単回投与群では 4mg/kg あるいは 8mg/kg を筋注し、多回投与群では 1回 4mg/kg を 12時間毎に 5日間筋注した。試験期間中、自他覚所見の精査、各種臨床検査を実施し、KW-1070 の身体諸機能におよぼす影響について検討したが、単回投与群および多回投与群ともに何らの異常を認めなかった。4mg/kg あるいは 8mg/kg を 1回筋注した際の血中濃度は 4mg/kg 群の場合、1時間後に 10.08  $\mu\text{g/ml}$ 、8mg/kg 群では 30分後に 15.90  $\mu\text{g/ml}$  の最高値を示したのち、以後漸減して 8時間後にはそれぞれ 1.07  $\mu\text{g/ml}$  および 2.34  $\mu\text{g/ml}$  に低下した。この際の血中半減期は前者で 1.95 時間、後者で 2.35 時間であった。4mg/kg 群と 8mg/kg 群の間には明らかな dose response が認められた。また、連続使用による血中への蓄積傾向はみられなかった。

KW-1070 筋注 12時間後までの尿中回収率は 4mg/kg 群の場合 53.0%、8mg/kg 群では 62.5% であり、尿中回収率においても連続使用による影響はみられなかった。

NARA ら<sup>1)</sup>により発見され、Fig. 1 に示すような構造式を有する KW-1070 (fortimicin) は広範囲の抗菌スペクトルを有し、特に gram 陰性桿菌に強い抗菌力を発揮するが、とりわけ aminoglycoside 系抗生剤不活化酵素に安定で、gentamicin, amikacin, dibekacin などに耐性の諸菌種にも有効な点が特徴とされている<sup>2-4)</sup>。

今回、われわれは健康成人志願者を対象に臨床第一相試験を行い、KW-1070 のヒトにおける安全性とその吸収・排泄動態の検討を試みたので、以下、その成績を報告する。

## I. 方 法

## 1. 対 象

年齢 26~38 歳、体重 53~74kg の健康成人男子延べ 7 名を対象とし、単回投与群 6 名、多回投与群 3 名とした (多回投与群の 3 名中 2 名は単回投与試験にも参加)。なお、多回投与試験実施に際しては単回投与試験の被検者と重複するため前試験における薬剤の影響を考慮して十分な期間をおいた。

被検者は十分に本薬剤の性質を知り自発的に志願し、かつ書面による試験承諾書に署名したものである。なお、これらの志願者については事前に健康診断および

KW-1070 の皮内反応テストを行い、試験に適當であることを確認した。

## 2. 投与量および投与方法

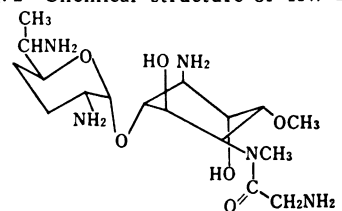
KW-1070 の 200mg/vial を注射用蒸留水 1ml に希釈後、使用に供した。

単回投与では 4mg/kg、8mg/kg を、多回投与では 4mg/kg を 12 時間毎に 5 日間 (計 10 回) 筋肉内投与した。なお、単回投与の場合は早朝空腹時に、1 日 2 回宛投与のときには早朝空腹時に 1 回目、12 時間後に第 2 回目を投与した。

## 3. 検査項目

単回投与の場合は投与前および投与後 24 時間、多回投与の場合は投与前、6 および 10 回投与後 24 時間の

Fig. 1 Chemical structure of KW-1070

C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> (M.W.405.49)

時点で、それぞれ Table 1 に示す諸検査を実施した。なお、被検者の自覚症状、アレルギー症状その他の身体的ならびに精神的状況については連日調査し、不測の事故に対応し得るようにした。

Table 1 Examination items

1. Signs and symptoms	
2. Physical examination	Blood pressure, EKG Audiogram
3. Laboratory tests	
1) Hematology	RBC, WBC and Differential counts, Platelet, ESR, MCV, MCH, MCHC
2) Blood chemistry	T. Protein, Albumin, $\alpha_1$ -Globulin, $\alpha_2$ -Globulin, $\beta$ -Globulin, $\gamma$ -Globulin, T. Cholesterol, Triglycerides, T. Bilirubin, TTT, ZTT, S-GOT, S-GPT, LDH, Al-P, LAP, $\gamma$ -GTP, BUN, S-Creatinine
3) Urinalysis	pH, Specific gravity, Protein, Glucose, Urobilinogen, Sediment

## 4. 薬剤濃度測定法

## 1) 血中濃度

KW-1070 の 4mg/kg あるいは 8mg/kg をそれぞれ 1 回筋注したのち、30 分、1、2、4、6、8 時間後に採血し、血中濃度を測定した。

また、1 回 4mg/kg を 12 時間毎に 5 日間筋注した多回投与の際は、奇数回数筋注後の 30 分、12 時間後に採血して血中濃度を測定した。

測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とし、標準希釈には Monitrol-I を用いた cup 法によった。

## 2) 尿中排泄

KW-1070 の 4mg/kg および 8mg/kg 1 回筋注時の血中濃度測定に際して、同時に 0~2、2~4、4~6、6~12、12~24 時間の尿中濃度を測定し、この値に各時間帯の尿量に乗じて尿中排泄量を算出し、使用量との比から尿中回収率を求めた。

また、KW-1070 の 1 回 4mg/kg を 12 時間毎に 1 日 2 回、5 日間筋注した際にも、第 1 回目および第 9 回目筋注後 0~2、2~4、4~6、6~12 時間の尿中濃度を測定し、1 回筋注の場合と同様に各時間帯での尿中排泄量および尿中回収率を求めた。

測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌と

Table 2 Laboratory findings of KW-1070 before and after 4 mg/kg i.m. administration

No.	Case	Before or after	Hematology				Blood chemistry					Urinalysis			
			RBC ( $\times 10^4/mm^3$ )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	S-GOT (KU/ml)	S-GPT (KU/ml)	Al-P (BLu/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Protein	Glucose	Urobilinogen	Sediment
1	T.H.	Before	493	4,100	14.7	43.9	13	16	1.9	15.7	1.3	-	-	+	-
		After	519	5,000	15.6	46.3	14	18	1.7	13.3	1.2	-	-	+	-
2	M.K.	Before	504	4,600	15.0	44.9	18	29	1.7	13.9	1.2	-	-	+	-
		After	498	6,200	15.0	44.3	18	28	1.3	18.5	1.0	-	-	+	-
3	T.K.	Before	387	3,800	13.7	42.4	19	16	1.8	10.4	0.9	-	-	+	-
		After	377	4,300	13.4	41.7	21	17	1.1	13.5	1.0	-	-	+	-

Table 3 Laboratory findings of KW-1070 before and after 8 mg/kg i.m. administration

No.	Case	Before or after	Hematology				Blood chemistry					Urinalysis			
			RBC ( $\times 10^4/mm^3$ )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	S-GOT (KU/ml)	S-GPT (KU/ml)	Al-P (BLu/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Protein	Glucose	Urobilinogen	Sediment
1	H.K.	Before	456	4,400	14.0	42.1	18	27	1.7	16.3	0.9	-	-	+	-
		After	476	3,900	13.9	42.5	20	20	1.9	16.0	0.9	-	-	+	-
2	M.I.	Before	491	8,000	15.2	45.6	16	19	1.4	15.1	1.0	-	-	+	-
		After	520	6,500	15.5	47.8	15	13	1.3	15.6	1.1	-	-	+	-
3	M.H.	Before	531	6,600	16.3	48.4	17	20	1.6	12.0	1.0	-	-	+	-
		After	541	6,600	16.0	47.9	14	14	1.8	14.4	1.1	-	-	+	-

Table 4 Laboratory findings of KW-1070 before and after 4 mg/kg $\times$ 10 i.m. administration

No.	Case	Before or after	Hematology				Blood chemistry					Urinalysis			
			RBC ( $\times 10^3/mm^3$ )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	S-GOT (KU/ml)	S-GPT (KU/ml)	Al-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Pro- tein	Glucose	Urobili- nogen	Sedi- ment
1	T.K.	Before	377	4,300	13.4	41.7	21	17	1.1	13.5	1.0	-	-	+	
		After	396	4,500	13.9	43.1	29	23	1.3	14.8	0.7	-	-	+	
2	T.H.	Before	519	5,000	15.6	46.3	14	18	1.7	13.3	1.2	-	-	+	-
		After	503	6,000	15.1	44.7	18	22	1.9	17.5	1.1	-	-	+	-
3	M.Y.	Before	528	4,800	15.7	48.0	19	18	1.5	15.9	1.0	-	+	+	
		After	488	5,200	14.7	44.2	17	15	1.4	20.3	0.7	-	-	+	-

し、標準希釈には pH 8.0 のリン酸緩衝液を用いた cup 法によった。

## II. 成績

### 1. 安全性

KW-1070 投与前後における志願者の血液学的、血清

生化学的検査および尿検査のうち、主な項目に対する成績を Table 2~4 に示した。

単回投与群および多回投与群のいずれにおいても異常値は観察されなかった。とくに、BUN、血清 creatinine などの腎機能や血清 GOT、GPT、Al-P などの肝機能検査

Table 5 Serum levels of KW-1070, i.m., Healthy volunteers (N=3)

Dose (mg/kg)	Case	Age (yr)	Sex	B.W. (kg)	Dose (mg)	Serum levels ( $\mu$ g/ml)					
						1/2	1	2	4	6	8 (hr)
4	T.H.	26	Male	74	296	8.70	10.50	8.50	4.20	2.10	0.97
	M.K.	26	Male	71	284	10.75	10.75	7.25	3.56	1.44	0.90
	T.K.	38	Male	53	212	9.50	9.00	7.25	3.00	2.10	1.35
	Mean	30.0		66.0	264	9.65	10.08	7.67	3.59	1.88	1.07
	$\pm$ S.D.	$\pm 6.9$		$\pm 11.4$	$\pm 45.4$	$\pm 1.03$	$\pm 0.95$	$\pm 0.72$	$\pm 0.60$	$\pm 0.38$	$\pm 0.24$
8	H.K.	36	Male	68	544	12.50	12.50	11.80	5.75	3.30	1.82
	M.I.	46	Male	68	544	17.60	16.20	15.40	6.75	4.20	2.80
	M.H.	39	Male	67	536	17.60	17.60	14.80	7.65	3.56	2.40
	Mean	40.3		67.7	541	15.90	15.43	14.00	6.72	3.69	2.34
	$\pm$ S.D.	$\pm 5.1$		$\pm 0.6$	$\pm 4.6$	$\pm 2.94$	$\pm 2.64$	$\pm 1.93$	$\pm 0.95$	$\pm 0.46$	$\pm 0.49$

Table 6 Pharmacokinetics of KW-1070, i.m., Healthy volunteers (N=3)

Drug (mg/kg)	Case	$K_{el}$ (h <sup>-1</sup> )	$K_a$ (h <sup>-1</sup> )	$T_{1/2}$ (h)	$V_d$ (L)	$C_{max}$ ( $\mu$ g/ml)	$T_{max}$ (h)	AUC (h $\cdot$ $\mu$ g/ml)
4	T.H.	0.3677	2.0538	1.89	20.32	10.42	1.02	38.7
	M.K.	0.3893	3.6787	1.78	19.55	11.14	0.68	35.6
	T.K.	0.3166	4.2769	2.19	17.81	9.67	0.65	34.5
	Mean	0.3579	3.3365	1.95	19.23	10.41	0.78	36.3
	$\pm$ S.D.	$\pm 0.0373$	$\pm 1.1504$	$\pm 0.21$	$\pm 1.29$	$\pm 0.74$	$\pm 0.21$	$\pm 2.2$
8	H.K.	0.2953	2.7548	2.35	30.81	13.50	0.90	53.6
	M.I.	0.2833	3.7940	2.45	24.51	18.01	0.73	69.8
	M.H.	0.3095	3.2564	2.24	22.53	18.58	0.80	69.9
	Mean	0.2960	3.2684	2.35	25.95	16.70	0.81	64.4
	$\pm$ S.D.	$\pm 0.0130$	$\pm 0.5197$	$\pm 0.11$	$\pm 4.32$	$\pm 2.78$	$\pm 0.09$	$\pm 9.4$

Table 7 Serum levels of KW-1070, 4 mg/kg i.m., Healthy volunteers (N=3)

Case	Age (yr)	Sex	B.W. (kg)	1st		3rd		5th		7th		9th	
				1/2 hr	12 hr	1/2 hr	12 hr	1/2 hr	12 hr	1/2 hr	12 hr	1/2 hr	12 hr
T.K.	38	Male	53	11.80	0.20	12.30	0.34	7.50	0.22	7.75	0.24	8.00	0.24
T.H.	26	Male	74	7.50	0.44	8.25	0.37	7.50	0.43	9.75	0.28	9.00	0.40
M.Y.	34	Male	58	8.25	0.18	7.40	0.21	6.75	0.18	6.25	0.20	6.00	0.15
Mean				9.18	0.27	9.32	0.31	7.25	0.28	7.92	0.24	7.67	0.26
S.D.				2.30	0.14	2.62	0.09	0.43	0.13	1.76	0.04	1.53	0.13

値にも異常は認められなかった。また、心電図、血圧、聴力検査、その他の臨床検査値にも異常は認められず、自覚的および他覚的にも異常所見は得られなかった。

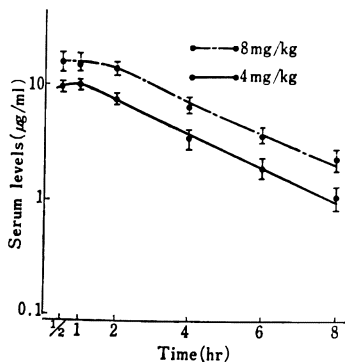
## 2. 血中濃度

KW-1070 の 4mg/kg あるいは 8mg/kg をそれぞれ 1 回筋注した際の血中濃度推移は Table 5, Fig. 2 に示すとおりである。

4mg/kg 筋注群では、1 時間後に平均 peak 値 10.08  $\mu\text{g/ml}$  の血中濃度が得られた。一方、8mg/kg 筋注群では、注射後 30 分で peak に達し、その値は 15.90  $\mu\text{g/ml}$  であった。以後、両群とも時間の経過とともに血中濃度は漸減し、8 時間後にはそれぞれ 1.07  $\mu\text{g/ml}$  および 2.34  $\mu\text{g/ml}$  に低下した。

本剤 4mg/kg および 8mg/kg 筋注時における薬動力学的 parameter は Table 6 に示すとおりである。すなわち、4mg/kg 筋注後の血中半減期 ( $T_{1/2}$ ) は平均 1.95 時間、分布容量 ( $V_d$ ) は 19.23 l であったが、8mg/kg 筋注後ではそれぞれ 2.35 時間、25.95 l と 4mg/kg 群に比べてやや高値が得られた。最高血中濃度時間 ( $T_{max}$ ) は 4mg/kg 群で 0.78 時間、8mg/kg 群で 0.81 時間と両群ほぼ同等であったが、最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) はそれぞれ 10.41  $\mu\text{g/ml}$ 、16.70  $\mu\text{g/ml}$  と増量使用によって明らかな dose response が認められ、血中

Fig. 2 Serum levels of KW-1070, i.m., Healthy volunteers (N=3)



濃度曲線下面積 (AUC) も 8mg/kg 群では 64.4 h· $\mu\text{g/ml}$  と 4mg/kg 群の 36.3 h· $\mu\text{g/ml}$  の約 2 倍であった。

KW-1070 1 回 4mg/kg を 12 時間毎に 1 日 2 回、5 日間筋注した際の血中濃度は Table 7, Fig. 3 のとおりである。奇数回数筋注 30 分後の血中濃度は平均 7.25 ~ 9.32  $\mu\text{g/ml}$ 、12 時間後の血中濃度は平均 0.24 ~ 0.31  $\mu\text{g/ml}$  であった。さらに、1 回投与時の実測値から求めた血中濃度成績を one compartment model で解析して予測図として示し、これに連続投与群での 1, 3, 5, 7 および 9 回目に得られた実測値 (各投与後 1/2 および 12 時間後の血中濃度) の平均を plot したものが Fig. 4 である。peak 値は約 10  $\mu\text{g/ml}$  であり、12 時間後に約 0.2  $\mu\text{g/ml}$  であった。実測値の平均は simulation curve とよく一致しており、単回投与時の血中濃度推移が 3, 5, 7 および 9 回目にもそれぞれ繰り返されているとみなすことができる。8mg/kg 1 回投与時の実測値から 4mg/kg の場合と同様にして作成した simulation curve を Fig. 5 に示す。

## 3. 尿中排泄

KW-1070 の 4mg/kg あるいは 8mg/kg を 1 回筋注した際の尿中排泄は Table 8, Fig. 6 に示すとおりである。尿中濃度は筋注後最初の 2 時間尿で最も高く、その値

Fig. 3 Serum levels of KW-1070, 4mg/kg i.m., Healthy volunteers (N=3)

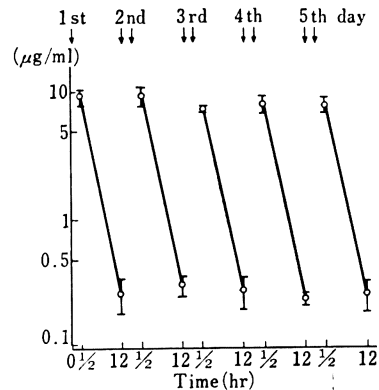


Table 8 Urinary excretion of KW-1070, i.m., Healthy volunteers (N=3)

Dose (mg/kg)	Case	Dose (mg)	0~2 hr		2~4 hr		4~6 hr		6~12 hr		12~24 hr		0~24 hr						
			Levels (µg/ml)	Recovery Rate (%)	Levels (µg/ml)	Recovery Rate (%)	Levels (µg/ml)	Recovery Rate (%)	Levels (µg/ml)	Recovery Rate (%)	Levels (µg/ml)	Recovery Rate (%)	Levels (µg/ml)	Recovery Rate (%)	Levels (µg/ml)	Recovery Rate (%)			
4	T.H.	296	435.0	80.9	27.3	124.5	42.7	14.4	153.0	27.5	9.3	10.8	13.1	4.4	5.1	2.0	0.7	166.2	56.1
	M.K.	284	420.0	63.0	22.2	261.0	47.0	16.5	288.0	28.8	10.1	85.5	21.4	7.5	9.6	4.3	1.5	164.5	57.9
	T.K.	212	583.0	36.1	17.1	465.0	27.9	13.2	270.0	18.4	8.7	81.0	17.4	8.2	8.4	2.0	0.9	101.8	48.0
	Mean	264	479.3	60.0	22.2	283.5	39.2	14.7	237.0	24.9	9.4	59.1	17.3	6.7	7.7	2.8	1.0	144.2	54.0
	±S.D.	±45.4	±90.1	±22.6	±5.1	±171.4	±10.0	±1.7	±73.3	±5.7	±0.7	±41.9	±4.2	±2.0	±2.3	±1.3	±0.4	±36.7	±5.3
8	H.K.	544	720.0	151.2	27.8	600.0	108.0	19.9	378.0	75.6	13.9	22.8	27.4	5.0	25.2	25.2	4.6	387.4	71.2
	M.I.	544	924.0	129.4	27.9	300.0	102.0	22.0	261.0	47.0	10.1	90.0	40.5	8.7	8.7	5.2	1.1	324.1	69.8
	M.H.	536	1050.0	115.5	21.5	384.0	67.2	12.5	450.0	69.8	13.0	32.1	29.4	5.5	49.2	45.0	8.4	326.9	61.0
	Mean	541	898.0	132.0	25.7	428.0	92.4	18.1	363.0	64.1	12.3	48.3	32.4	6.4	27.7	25.1	4.7	346.1	67.3
	±S.D.	±4.6	±166.5	±18.0	±3.7	±154.8	±22.0	±5.0	±95.4	±15.1	±2.0	±36.4	±7.1	±2.0	±20.4	±20.0	±3.7	±35.8	±5.5

Table 9 Urinary excretion of KW-1070 after 1st administration, 4 mg/kg i.m., Healthy volunteers (N=3)

Case	Age (yr)	Sex	B.W. (kg)	0~2 hr		2~4 hr		4~6 hr		6~12 hr		0~12 hr					
				Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Rate (%)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Rate (%)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Rate (%)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Rate (%)		
T.K.	38	Male	53	660.0	79.2	37.4	450.0	45.0	21.2	48.0	10.0	4.7	3.9	2.5	1.2	136.8	64.5
T.H.	26	Male	74	189.0	86.9	29.4	159.0	58.0	19.6	78.0	21.7	7.3	14.4	9.5	3.2	176.1	59.5
M.Y.	34	Male	58	336.0	68.4	29.5	261.0	45.9	19.8	70.8	16.7	7.2	10.2	4.4	1.9	135.2	58.3
	Mean			395.0	78.2	32.1	291.0	49.6	20.2	65.6	16.1	6.4	9.5	5.5	2.1	149.4	60.8
	±S.D.			241.0	9.3	4.6	117.4	7.3	0.9	15.7	5.9	1.5	5.3	3.6	1.0	23.2	3.3

Fig. 4 Simulation curve and observed values of serum levels of KW-1070, 4 mg/kg i.m., Healthy volunteers (N=3)

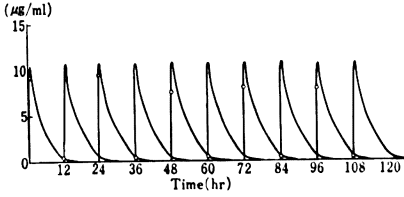


Fig. 5 Simulation curve of KW-1070, 8 mg/kg i.m., Healthy volunteers (N=3)

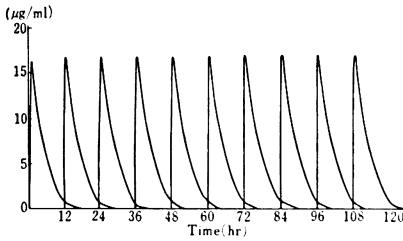
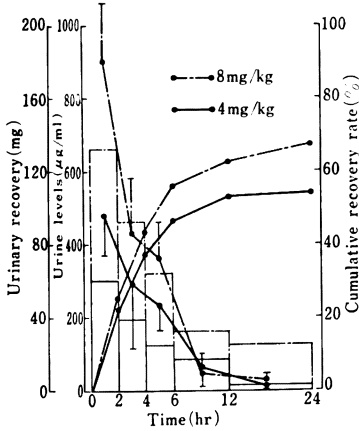


Fig. 6 Urinary excretion of KW-1070, i.m., Healthy volunteers(N=3)



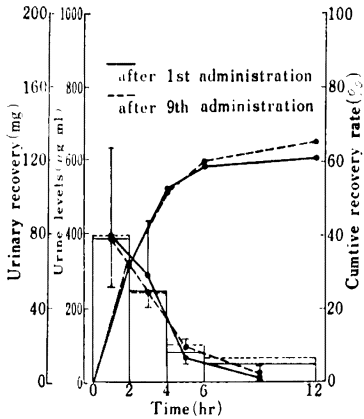
は 4mg/kg 群および 8mg/kg 群でそれぞれ平均 479.3 µg/ml, 898.0 µg/ml に達した。その際の尿中回収量は前者で平均 60.0mg, 後者で 132.0mg であった。以後, 尿中濃度, 尿中回収量は時間の経過とともに漸減し, 筋注後 12 時間までに 4mg/kg 群で平均 53.0%, 8 mg/kg 群では 62.5% が尿中に回収された。なお, その大半は筋注後, 最初の 4 時間までに排泄された。

KW-1070 の 1 回 4mg/kg を 12 時間毎に 5 日間筋注した際の第 1 回目および第 9 回目筋注後の尿中排泄は Table 9, 10, Fig. 7 のとおりである。

Table 10 Urinary excretion of KW-1070 after 9th administration, 4 mg/kg i.m., Healthy volunteers (N=3)

Case	Age (yr)	Sex	B. W. (kg)	0~2 hr		2~4 hr		4~6 hr		6~12 hr		0~12 hr					
				Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Rate (%)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Rate (%)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Rate (%)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Rate (%)		
T.K.	38	Male	53	378.0	79.4	37.5	276.0	35.9	16.9	114.0	18.2	8.6	14.9	7.7	3.6	141.2	66.6
T.H.	26	Male	74	525.0	96.6	32.6	258.0	72.2	24.4	66.0	26.9	9.1	8.4	10.3	3.5	206.0	69.6
M.Y.	34	Male	58	264.0	63.4	27.3	198.0	37.6	16.2	99.0	14.9	6.4	48.0	21.6	9.3	137.5	59.3
		Mean		389.0	79.8	32.5	244.0	48.6	19.2	93.0	20.0	8.0	23.8	13.2	5.5	161.6	65.2
		±S.D.		130.8	16.6	5.1	40.8	20.5	4.5	24.6	6.2	1.4	21.0	7.4	3.3	38.5	5.3

Fig. 7 Urinary excretion of KW-1070, 4mg/kg i.m., Healthy volunteers (N=3)



第1回目および第9回目筋注後12時間までの尿中回収率は、それぞれ平均60.8%、65.2%であり、ほぼ同等の尿中回収率を示した。

### III. 考 按

新 aminoglycoside 系抗生剤である KW-1070 の臨床検討に先立ち、本剤を7人の健康成人に4mg/kgあるいは8mg/kgを単回、または4mg/kgを多回投与し、安全性および吸収、排泄動態を検討した。単回投与群および多回投与群ともに自覚的異常は認められず、定期的な各種臨床検査値からも KW-1070 投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。しかし、今回の検討は臨床第一相試験のため健康成人男子が対象であり、また他の同系剤において聴器あるいは腎障害の臨床報告<sup>5,6)</sup>がみられる点などを考慮すれば、今後 KW-1070 の臨床評価を行うに際し、とくに高齢者、腎機能障害者などでは聴器ならびに腎障害についての配慮が必要であろう。

KW-1070の吸収、排泄動態にかんしては、4mg/kgあるいは8mg/kgをそれぞれ1回筋注した際の血中濃度 peak は、4mg/kg 群で1時間後に平均10.08 µg/ml、8mg/kg 群で30分後に平均15.90 µg/mlを示し、また AUC は4mg/kg 群で平均36.3 h·µg/ml、8mg/kg 群で平均64.4 h·µg/mlと明らかな dose response が認められた。この成績は、本剤の吸収が速く、しかも良好なことを示唆するものであろう。

一方、本剤1回筋注後の尿中濃度は4mg/kg 群、8mg/kg 群ともに0~2時間尿で最も高く、それぞれ479.3 µg/ml、898.0 µg/mlの濃度が得られ、12時間までの尿中回収率は4mg/kg 群で53.0%、8mg/kg 群で62.5%で、その大半は筋注後、最初の4時間までに排

泄された。この尿中回収率は amikacin<sup>7-10)</sup> と大きな差はみられず、本剤もまた尿中への排泄が比較的良好と推察された。

さらに、4mg/kgを多回投与した時の血中濃度 peak は8~9 µg/ml 前後、12時間値は0.3 µg/ml 前後で蓄積性をみることなく、有効かつ安全域内の血中濃度推移を示した。また、simulation curve より単回投与時の血中濃度推移が投与3回目、5回目、7回目および9回目にもそれぞれほぼ同様に繰り返されているとみなすことができた。多回投与時の12時間までの尿中回収率も1回筋注後で60.8%、9回筋注後で65.2%と、連続投与による体内での薬剤蓄積傾向はないものと考えられた。

以上、今回実施した KW-1070 の臨床第一相試験の結果では、単回投与群および連続投与群とも安全性の面では特記すべき副作用はみられず、また、吸収、排泄の面でも従来の同系剤にほぼ類似の pattern を示し、連続使用による血中および尿中での蓄積傾向は認められなかった。

### 文 献

- 1) NARA, T.; M. YAMAMOTO, I. KAWAMOTO, K. TAKAYAMA, R. OKACHI, S. TAKASAWA, T. SATO & S. SATO: Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics. I. Producing organism, fermentation and biological properties of fortimicins. J. Antibiotics 30: 533~540, 1977
- 2) GIROLAMI, R. L. & J. M. STAMM: Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics. IV. *In vitro* study of fortimicin A compared with other aminoglycosides. J. Antibiotics 30: 564~570, 1977
- 3) OHASHI, Y.; H. KAWABE, K. SATO, N. NAKAMURA, S. KURASHIGE & S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of KW-1070, a new aminoglycoside antibiotic. Antimicrob. Agents & Chemoth. 17: 138~143, 1980
- 4) 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I, KW-1070, 1980
- 5) JAO, R. L. & G. G. JACKSON: Gentamicin sulfate, new antibiotic against gram-negative bacilli. J. Am. Med. Assoc. 189: 817~822, 1964
- 6) BULGER, R. J.; J. L. BRODIE, W. M. M. KIRBY: Laboratory and clinical studies of gentamicin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 17: 157~160, 1963
- 7) 真下啓明, 深谷一太, 国井乙彦, 鈴木 誠: Amikacin (BB-K 8) に関する研究. Chemotherapy 23: 2096~2099, 1975
- 8) 三木文雄, 尾崎達郎, 浅井 俱, 川合植英, 久保研二, 寺田忠之: Amikacin (BB-K 8) に関する

- 基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 23: 2111~2116, 1975
- 9) 那須 勝, 齊藤 厚, 森 信興, 泉川欣一, 提恒雄, 広田正毅, 岩永正明, 中富昌夫, 堀内信宏, 原 耕平: 新抗生物質 Amikacin に関する基礎的臨床的研究。Chemotherapy 23: 2117~2127, 1975
- 10) 石山俊次, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取陸美, 川辺隆道, 坂田育弘, 川村弘志, 水足裕子, 柴田賀代子: Amikacin (BB-K8) の抗菌力, 吸収, 排泄および外科における臨床応用。Chemotherapy 23: 2144~2150, 1975

## PHASE I STUDY OF KW-1070

YASUSHI UEDA

Jikei University School of Medicine

ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, MASAHISA OHMORI,

KOHYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI, HIRONOBU IHARA,

TOSHIO HOHJO, MASANOBU KAJI, MOTOFUMI SAEGUSA

and TADASHI MIYAHARA

The Second Department of Internal Medicine,

Jikei University School of Medicine

KW-1070, a new aminoglycoside antibiotic, was administered intramuscularly to seven healthy adult volunteers to study its safety and pharmacokinetics.

In single dose studies, volunteers were administered 4mg/kg or 8mg/kg of KW-1070. In multiple dose studies, volunteers received 4mg/kg of KW-1070 every 12 hours for 5 days.

No side effect or abnormal laboratory findings were found in either the single or multiple dose studies.

The serum level of KW-1070 peaked at 10.08  $\mu\text{g/ml}$  after one hour in the 4mg/kg dose group, and at 15.90  $\mu\text{g/ml}$  after 30 minutes in the 8mg/kg dose group. The serum level decreased gradually, and the concentration after 8 hours was 1.07  $\mu\text{g/ml}$  for the 4mg/kg dose group and 2.34  $\mu\text{g/ml}$  for the 8mg/kg dose group.

The serum half-life of KW-1070 was 1.95 hours for the 4mg/kg dose group, and 2.35 hours for the 8mg/kg dose group, which indicates that dose response is dependent on the dose level. The urinary recovery rate 12 hours after administration was 53.0% for the 4mg/kg dose group and 62.5% for the 8mg/kg dose group. No significant differences were observed in absorption or excretion rates between single and multiple administrations of KW-1070 to healthy adult volunteers.