

高齢者における KW-1070 連投時の体内動態に関する研究

渡 辺 誠

東京厚生年金病院薬剤部

三 橋 慎 一

東京厚生年金病院泌尿器科

山 岡 澄 夫・真 下 啓 明

東京厚生年金病院内科

高齢患者6例に KW-1070 (fortimicin) 100mg または 300mg を 1日2回, 9回筋注し, その前後の体内動態を比較検討した。初回と第9回の動態値の変化は, 分布容量は増大し, 半減期については延長したもの4例短縮したものの1例で, 延長の程度は腎機能の低下した症例で顕著であった。また, 最大血中濃度および血中濃度推移曲線下面積がいずれも初回に比べてわずかに増大していることより, 多少の蓄積傾向はあるものと思われる。

これら連投による変化はより長期投与では副作用発現の可能性につながり, 高齢者や腎機能低下者の長期投与では十分な配慮が必要と思われる。

KW-1070 は NARA らにより発見された新アミノ配糖体系抗生物質で, AMK と同様の広範囲な抗菌スペクトラムを示し, 特に *S. aureus*, *Serratia* などの GM 耐性菌に好感受性を示すとされ, 体内動態は, AMK とほぼ同等のようである。また, 化学構造は他剤に比べて特異である¹⁻⁵⁾ (Fig. 1)。

今回, われわれは本剤について高齢者の体内動態を連続投与の前後で比較検討したので報告する。

I. 方 法

1) 対象および試料採取

高齢患者6例(年齢58~79歳)について, 本剤100mg または 300mg を 1日2回筋注内に連続投与し, 初回時と第9回時に投与前, および投与後30分, 1, 2, 4, 6, 8時間に各々5ml採血し, 血清としたのち濃度測定時間まで-20°Cに保存した。同時に血清クレアチニン, および BUN を前後で測定した。

2) 血中濃度測定

協和醸酵工業に依頼して測定した。standard curve

は Moni-trol 1血清により, 検定菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いる薄層カップ法で行なった。

3) 体内動態解析法

Fig. 2 に示す one-compartment open model にもとづき, 採血時間(t)およびその時の血中濃度(C_p^t)を(1)式

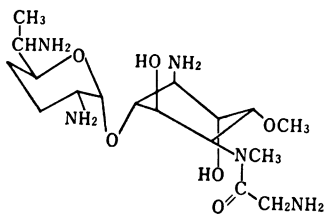
C_p^t = C_p⁰ · e^{-K_et}(1)

に最小二乗法により回帰して, 時間0に外挿した時の血中濃度(C_p⁰), および排泄速度恒数(K_e)を求め, さらにこれらから分布容量(Vd_{extrap}), および生物学的半減期(t_{1/2})を求めた。また, 第9回時の分布容量は(2)式

Vd_{extrap}(9th) = dose(mg) / (C_p⁰ - 投与前の血中濃度)(2)

より求めた。筋注部位よりの吸収速度恒数(K_a)は, 吸収が行なわれている時間(投与後1時間以内)の頻回な採血が不可能なため, 最高血中濃度のおおまかな観察のみ行なった。これらの解析には, 横河 Hewlett-Packard model 34C プログラム計算機を用いた。また, 内因性クレアチニクリアランスは血清クレアチニンと年齢に

Fig. 1 Chemical structure of KW-1070



C₁₇H₃₅N₅O₆ (M.W. 405.49)

Fig. 2 One-compartment open model

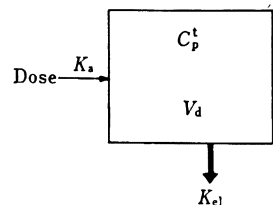
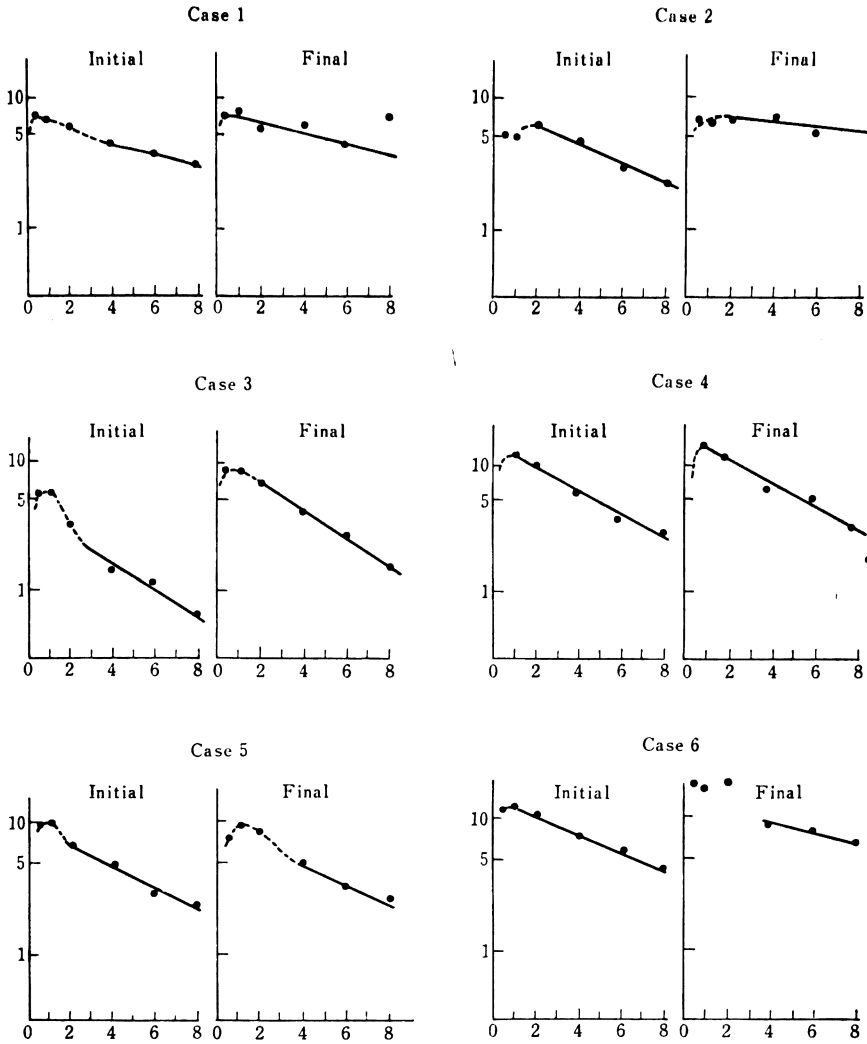


Fig. 3 Serum concentration profile of KW-1070



より JELLIFFE の式⁶⁾を用いて算出した。

II. 結 果

今回の6例、延12回の血中濃度推移は、いずれも30分から1時間で最高血中濃度に達したのち、緩やかに減少するパターンを示したが、同一症例の血中濃度推移の比較では初回と第9回ではパターンの変化を示した症例が認められた (Fig. 3)

また、初回と第9回の動態値の変化は Table 1 に示すように、分布容量は増大し半減期については延長したものが4例、短縮したもの1例で、延長の程度は腎機能の低下した症例で顕著であった (Fig. 4)。おな投与期間中の血清クレアチニン値、および BUN 値は有意な変動が認められなかった。

III. 考 按

アミノ配糖体系抗生物質は一般に副作用が強く、その発生頻度は血中濃度の上昇につれて多いことが知られている⁷⁾。また、この系統の薬剤は排泄経路がほとんど腎より尿中で、その排泄速度が内因性クレアチニンクリアランスと相関があり⁸⁾、連続投与により体内動態が変化しないことを前提に、腎機能により投与量を変化させる投与方法が数多く発表されている⁸⁾。

今回、われわれは KW-1070 について短期間の連続投与による体内動態を解析し、前後で比較したところ、半減期について内因性クレアチニンクリアランスが 50 ml/min 以下の症例に著しい延長を認めた。

また、排泄速度恒数と内因性クレアチニンクリアラン

Table 1 Pharmacokinetic parameters in geriatric patients

Case	Sex	Age	Dose (mg/kg)	obs. C max. (μg/ml)	Vd _{extrap.} (l/kg)	t _{1/2} (hr.)	K _{el} (hr ⁻¹)	[AUC] _{0-∞}	Ccr* (ml/min)
1	M	69	1.9	7.0**	0.26	5.98	0.1159	36.2	23.1
				7.3***	0.42	7.18	0.0965	41.3	21.6
2	M	79	1.8	6.3**	0.21	3.88	0.1786	32.8	15.5
				6.5***	0.31	13.20	0.0525	46.1	16.7
3	M	58	1.7	5.6**	0.34	2.66	0.2609	17.4	73.5
				8.3***	—	2.84	0.2442	35.5	59.9
4	M	67	4.9	11.8**	0.34	3.35	0.2071	52.4	64.9
				13.8***	0.34	3.38	0.2049	59.7	69.4
5	M	67	5.5	11.0**	0.50	3.65	0.1900	44.8	53.0
				10.6***	0.62	3.94	0.1757	46.2	64.9
6	M	68	5.1	13.3**	0.33	4.22	0.1642	64.6	42.3
				20.0***	0.49	7.30	0.0949	95.8	42.0

* Ccr = 98 - 0.8(Age - 20), ** Initial dose, *** Final dose

S-Cr

Fig. 4 Half-life vs. C_{cr}

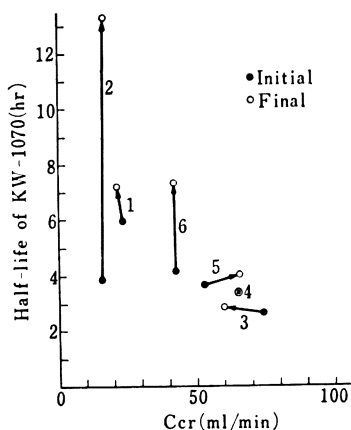
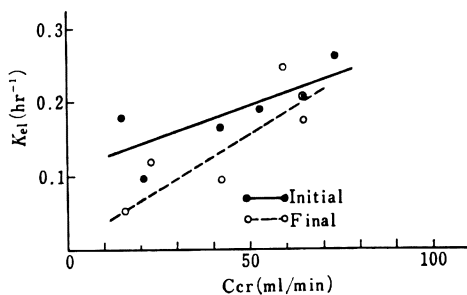


Fig. 5 K_{el} vs. C_{cr}



スを比較すると、Fig. 5 に示すように初回では

$$K_{el} = 0.0017 C_{cr} + 0.1102 \dots \dots \dots (3)$$

となり排泄速度に占める腎外排泄が多く認められたが、第9回では

Fig. 6 Vd_{extrap.}

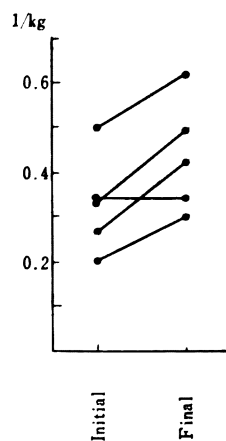
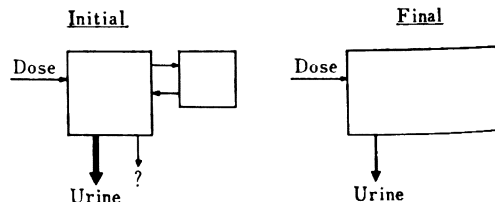


Fig. 7



$$K_{el} = 0.029 C_{cr} + 0.010 \dots \dots \dots (4)$$

と変化し、排泄速度のほとんどが腎に依存する結果となった。

分布容量については1例を除き増大したがこのことは

分布組織または分布速度が増大した結果と思われる。そしてこの変化が半減期の延長にともなう血中濃度の上昇をある程度打ち消している点が注目しうる。

連続投与による体内蓄積に関しては、最大血中濃度(実測値 $obsC_{max}$) および血中濃度推移曲線下面積 ($[AUC]_0^\infty$) がいずれも初回に比べてわずかに増大していることより、多少の蓄積傾向はあるものと思われる。さらに初回と第9回の血中濃度推移のパターンが顕著に二相性から一相性に変化した症例があり、連続投与により compartment model の変化も予測される。

以上の変化を図にまとめると Fig. 7 に示すことができる。この変化は今回の対象の特殊性すなわち、加齢によるものとも考えられるが、その腎機能の影響がもたらしたものとも考えられる。今回の症例では初回と第9回で著しい血中濃度の上昇は認められなかったが、わずかに9回の投与であり、より長期の投与では血中濃度の上昇すなわち副作用の発現の可能性が考えられ、高齢者や腎機能低下者に投与する場合には十分な配慮が必要と思われる。なお、本研究の一部は厚生科学研究費補助金および厚生団研究費の援助を受けた。

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) EGAN, R. S.; R. S. STANASZEK, M. CIROVIC, S. L. MUELLER, J. TADANIER, J. R. MARTIN, P. COLLUM, A. W. GOLDSTEIN, R. L. DE VAULT, A. C. SCICLAIR, E. E. FAGER & L. A. MITSCHER: Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics. III. Structural identification. *J. Antibiotics* 30: 552~563, 1977
- 3) OKACHI, R.; S. TAKASAWA, T. SATO, S. SATO, M. YAMAMOTO, I. KAWAMOTO & T. NARA: Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics. II. Isolation, physico-chemical and chromatographic properties. *J. Antibiotics* 30: 541~551, 1977
- 4) 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
- 5) 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.
- 6) LOTT, R. S. & W. L. HAYTON: Estimation of creatinine clearance from serum creatinine concentration—a review. *Drug Intel. Clin. Pharm.* 12: 140~150, 1978
- 7) PECHERE, J. C. & R. DUGAL: Clinical pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics. *Clin. Pharmacokineti.* 4: 170~199, 1979
- 8) JACKSON, E. A. & D. C. MCLEOD: Pharmacokinetics and dosing of antimicrobial agent in renal impairment, Part 1. *Am. J. Hosp. Pharm.* 31: 36~52, 1974
- 9) DETTLI, L.: Drug dosage in renal disease. *Clin. Pharmacokineti.* 1: 126~134, 1976

CLINICAL PHARMACOLOGY ON KW-1070 WITH MULTIPLE ADMINISTRATION IN AGED PATIENTS

MAKOTO WATANABE

Department of Pharmacy, Tokyo Kooseinenkin Hospital

SHINICHI MITSUHASHI

Department of Urology, Tokyo Kooseinenkin Hospital

SUMIO YAMAOKA and KEIMEI MASHIMO

Department of Internal Medicine, Tokyo Kooseinenkin Hospital

Clinical pharmacology was evaluated with KW-1070, before and after intramuscular administration of 100 mg or 300 mg 9 times twice daily in 6 aged patients.

Pharmacokinetic parameter was found at the 1st and the 9th administration as increasing of distribution volume, prolongation of $T_{1/2}$ in 4 cases, shortening of $T_{1/2}$ in 1 case, and prolongation grade was dominant in those with declined renal function.

Slight cumulative tendency was found, as, comparing with first administration, maximum serum levels increased as well as area under serum the curve.

These changes with multiple administration for longer period may cause adverse reaction, so that a deep caution should be given about multiple administration in aged or declined renal function patients.