

## KW-1070 (Fortimicin) にかんする基礎的検討

清水喜八郎・熊田徹平

東京女子医科大学内科

奥住捷子

東京大学病院中央検査科

新アミノ配糖体系抗生剤である fortimicin の抗菌力とヒトにおける吸収・排泄について検討した。

臨床分離の GM 耐性 *Serratia* 保存株 108 株および新鮮株 20 株, GM 耐性 *P. aeruginosa* 27 株, *E. coli* 50 株に対する抗菌力では, 接種菌液  $10^8$ /ml で GM の MIC が  $12.5 \sim 6.3 \mu\text{g/ml}$  の *E. coli* に対しては本剤が 2 段階高い MIC であった。 *P. aeruginosa* に対する MIC は GM より劣るが, *Serratia* のうち GM 耐性株 (MIC  $50 \mu\text{g/ml}$  以上) に対しては本剤の MIC が,  $10^8$ /ml で  $12.5 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ ,  $10^9$ /ml で  $6.3 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  とすぐれていた。

ヒトにおける吸収・排泄では, 本剤 200mg 筋注時の血清中濃度は 30 分値で平均  $20 \mu\text{g/ml}$  であり, 4 時間後でも平均  $5.1 \mu\text{g/ml}$  の値を示し, 生物学的半減期は 1.4 時間であった。 8 時間までの平均尿中回収率は 62.7% であった。

KW-1070 (fortimicin) は, 本邦で開発された新しいアミノ配糖体系抗生剤であり, グラム陰性桿菌に対し強い抗菌力を持つが, 特徴としてアミノ配糖体系抗生剤不活化酵素のうちほとんどのものに安定であることがあげられる<sup>1-3)</sup>。 *P. aeruginosa* に対する抗菌力は弱い, *Serratia* に対しては抗菌力はすぐれている<sup>4)</sup>。

以下本剤の抗菌力および吸収・排泄について検討した成績を報告する。

## I. 抗 菌 力

## 1. 測定法

臨床分離の *Serratia* 128 株 (保存株 108 株, 新鮮株 20 株), *E. coli* 保存株 50 株, *P. aeruginosa* 保存株 27 株について, fortimicin の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。測定法は日本化学療法学会標準法に準じ, 平板希釈法により行なった。接種菌液として, 24 時間培養原液 (約  $10^8$ /ml) およびその 100 倍希釈液 (約  $10^6$ /ml) を用い, それぞれ MIC を測定した。

なお, 同時に GM および一部の株は AMK の MIC も

測定し, 本剤のそれと比較検討した。

## 2. 測定成績

今回実験に供した *E. coli* は,  $10^8$ /ml 接種で GM の MIC が  $12.5 \sim 6.3 \mu\text{g/ml}$  の株であり, fortimicin の抗菌力は Table 1 に示すとおりである。 $10^8$ /ml 接種時の MIC は  $25 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  で,  $10^9$ /ml 接種時では  $12.5 \sim 6.3 \mu\text{g/ml}$  であったが, GM の方が 1~2 段階よい MIC であった。

GM 耐性の *P. aeruginosa*, *Serratia* に対する本剤と AMK の抗菌力は Table 2 に示すとおりである。*P. aeruginosa* に対する本剤の MIC は,  $>100 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  であり, AMK と GM に比しやや抗菌力が劣っている。*Serratia* では, GM の MIC が  $10^8$ /ml 接種で  $>100 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  で, AMK もほぼ同じ成績であったが, 本剤の MIC は,  $10^8$ /ml 接種で  $25 \sim 6.3 \mu\text{g/ml}$ ,  $10^9$ /ml 接種で  $12.5 \sim 3.2 \mu\text{g/ml}$  となり, GM より 3 段階程度すぐれていた。

次に GM 耐性 *Serratia* 保存株および臨床分離新鮮株

Table 1 Susceptibility of *E. coli* to fortimicin and GM

|            |             | (MIC) |     |    |    |      |     |     |     |     |                          |
|------------|-------------|-------|-----|----|----|------|-----|-----|-----|-----|--------------------------|
| Drug       |             | >100  | 100 | 50 | 25 | 12.5 | 6.3 | 3.2 | 1.6 | 0.8 | 0.4 ( $\mu\text{g/ml}$ ) |
| Fortimicin | $10^8$ /ml* |       |     |    | 45 | 4    | 1   |     |     |     |                          |
|            | $10^9$ /ml  |       |     |    |    | 30   | 19  | 1   |     |     |                          |
| GM         | $10^8$ /ml  |       |     |    |    | 23   | 24  | 2   | 1   |     |                          |
|            | $10^9$ /ml  |       |     |    |    |      |     | 39  | 10  | 1   |                          |

\* Inoculum size

Table 2 Susceptibility of *Serratia* and *P. aeruginosa* to fortimicin, AMK and GM

|                      |            | (MIC)                |     |    |    |      |     |     |     |                          |  |
|----------------------|------------|----------------------|-----|----|----|------|-----|-----|-----|--------------------------|--|
| Drug                 |            | >100                 | 100 | 50 | 25 | 12.5 | 6.3 | 3.2 | 1.6 | 0.8 ( $\mu\text{g/ml}$ ) |  |
| <i>Serratia</i>      | AMK        | 10 <sup>8</sup> /ml* | 9   | 12 | 3  |      | 3   |     |     |                          |  |
|                      |            | 10 <sup>6</sup> /ml  |     | 1  | 2  | 19   | 4   |     | 1   |                          |  |
|                      | Fortimicin | 10 <sup>8</sup> /ml  |     |    |    | 4    | 20  | 3   |     |                          |  |
|                      |            | 10 <sup>6</sup> /ml  |     |    |    |      | 4   | 7   | 15  | 1                        |  |
|                      | GM         | 10 <sup>8</sup> /ml  | 14  | 10 | 2  | 1    |     |     |     |                          |  |
|                      |            | 10 <sup>6</sup> /ml  | 3   | 1  | 8  | 10   | 5   |     |     |                          |  |
| <i>P. aeruginosa</i> | AMK        | 10 <sup>8</sup> /ml  | 2   | 2  | 8  | 5    | 4   | 6   |     |                          |  |
|                      |            | 10 <sup>6</sup> /ml  | 2   |    | 5  | 6    | 4   | 10  |     |                          |  |
|                      | Fortimicin | 10 <sup>8</sup> /ml  | 14  | 2  | 8  | 3    |     |     |     |                          |  |
|                      |            | 10 <sup>6</sup> /ml  | 11  | 1  | 3  | 12   |     |     |     |                          |  |
|                      | GM         | 10 <sup>8</sup> /ml  | 18  | 3  | 3  | 3    |     |     |     |                          |  |
|                      |            | 10 <sup>6</sup> /ml  | 3   | 3  | 14 | 4    | 2   | 1   |     |                          |  |

\* Inoculum size

Table 3-1 Susceptibility of *Serratia* (GM resistant stock cultures) to fortimicin and GM

|            |                      | (MIC) |     |    |    |      |     |     |     |                          |  |
|------------|----------------------|-------|-----|----|----|------|-----|-----|-----|--------------------------|--|
| Drug       |                      | >100  | 100 | 50 | 25 | 12.5 | 6.3 | 3.2 | 1.6 | 0.8 ( $\mu\text{g/ml}$ ) |  |
| Fortimicin | 10 <sup>8</sup> /ml* |       |     | 1  | 50 | 28   | 2   |     |     |                          |  |
|            | 10 <sup>6</sup> /ml  |       |     |    | 1  | 45   | 34  | 1   |     |                          |  |
| GM         | 10 <sup>8</sup> /ml  | 66    | 12  | 2  |    | 1    |     |     |     |                          |  |
|            | 10 <sup>6</sup> /ml  | 13    | 46  | 19 | 2  |      |     | 1   |     |                          |  |

\* Inoculum size

Table 3-2 Susceptibility of *Serratia* (recently isolated cultures) to fortimicin and GM

|            |                      | (MIC) |     |    |    |      |     |     |     |                          |  |
|------------|----------------------|-------|-----|----|----|------|-----|-----|-----|--------------------------|--|
| Drug       |                      | >100  | 100 | 50 | 25 | 12.5 | 6.3 | 3.2 | 1.6 | 0.8 ( $\mu\text{g/ml}$ ) |  |
| Fortimicin | 10 <sup>8</sup> /ml* |       |     |    | 10 | 10   |     |     |     |                          |  |
|            | 10 <sup>6</sup> /ml  |       |     |    |    | 7    | 11  | 2   |     |                          |  |
| GM         | 10 <sup>8</sup> /ml  | 2     |     | 1  |    | 4    | 12  | 1   |     |                          |  |
|            | 10 <sup>6</sup> /ml  | 2     |     |    |    | 1    | 4   | 10  | 3   |                          |  |

\* Inoculum size

についての本剤の抗菌力は Table 3-1, 3-2 に示すように、その MIC は、10<sup>8</sup>/ml 接種で 25~12.5  $\mu\text{g/ml}$ 、10<sup>6</sup>/ml 接種では 12.5~3.2  $\mu\text{g/ml}$  であり、保存株、新鮮株の間に差は認められなかった。GM の MIC との比較では、保存株はほとんど GM の MIC が 50  $\mu\text{g/ml}$  以上であり、本剤の MIC が 2~3 段階すぐれているが、新鮮株は GM の MIC が 10<sup>8</sup>/ml 接種で >100  $\mu\text{g/ml}$  の 2 株と 50  $\mu\text{g/ml}$  の 1 株の耐性菌以外の株ではむしろ GM の MIC が 1 段階すぐれていた。

## II. 吸 収・排 泄

### 1. 体内濃度測定法

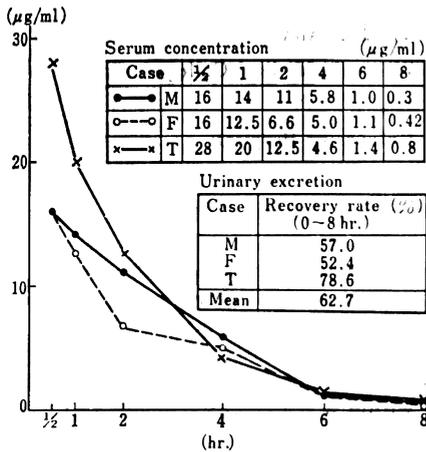
試験菌は *B. subtilis* ATCC 6633 を用い、薄層カッ

プ法により行なった。

*B. subtilis* ATCC 6633 を 10<sup>8</sup>/ml になるように HI 寒天 (栄研) に混じ、各シャーレに 10 ml 分注し、薄層を形成、カップ法により測定した。

Fortimicin の標準液は、血中濃度測定のためには Consera (日水) を用いて、100  $\mu\text{g/ml}$  から倍々希釈で 0.2  $\mu\text{g/ml}$  までの濃度に調製、尿中濃度測定のためには、pH 8.0 の磷酸緩衝液を用いて同様の濃度段階を調製して、標準曲線を作成した。検体をカップ内に添加後、予備拡散し、その後 37°C で 18 時間培養判定した。血清はそのまま使用し、尿は 20 倍、50 倍、100 倍希釈した検体について測定した。

Fig. 1 Serum concentration and urinary recovery of fortimicin (200mg i. m.)



## 2. 対象および実験方法

健康成人3例(体重:各72,74,56kg)に本剤200mgを筋注した。

その血中濃度は投与後30分,1時間,2時間,4時間,6時間,8時間の各値を測定し,尿中濃度は0~2時間,2~4時間,4~6時間,6~8時間の検体について測定した。

尿中回収率は測定時間ごとの尿量と前記尿中濃度より8時間までの尿中排泄量を算出し,投与量に対する回収率を計算した。

## 3. 実験成績

### i) 血中濃度

Fortimicin 200mg筋注時の血中濃度はFig.1に示すとおりである。3例の平均値でみると,投与後30分で20µg/ml,1時間値15.5µg/ml,2時間値10.0µg/ml,4時間値5.1µg/ml,6時間値1.2µg/ml,8時間値0.5µg/mlであった。生物学的半減期は,1.3時間,1.5時間,1.4時間で,平均1.4時間と計算された。

### ii) 尿中回収率

本剤200mg筋注後,8時間までで3例平均62.7%であった。

## III. 考 按

Fortimicinは本邦にて開発された新しいアミノ配糖体系抗生剤で,グラム陰性菌に対して広範な抗菌スペクトラムを示すが,その特徴はアミノ配糖体不活化酵素のうちAAC(3)-I以外のすべてに安定であることであり<sup>1-4)</sup>,またGMやAMKと交叉耐性がなく,腎毒性や聴器毒性も少ないとされている<sup>5)</sup>。

本剤については第28回日本化学療法学会総会において検討され,各研究機関の成績が報告されたが,その中で,本剤が*P. aeruginosa*に対する抗菌力が弱いこと,*Serratia*に対してはGMとAMKの中間のMICを示すが,GM耐性の*Serratia*について検討すると,AMKとともに感受性を示したことが報告された<sup>6)</sup>。これらの成績はわれわれの成績とほぼ同じであった。本剤のMICは*E. coli*, *Serratia*とも $10^6$ /ml接種で25~12.5µg/ml, $10^8$ /ml接種で12.5~3.2µg/mlであり,GM感性株に対する抗菌力はむしろ弱く,AMKと同様に,GMのMICが50µg/ml以上のGM耐性*Serratia*に対しては交叉耐性を示さず,本剤の抗菌力はすぐれていた。

ヒトにおける吸収・排泄では,本剤200mg筋注後30分で血中濃度は平均20µg/mlを示し,尿中回収率は平均62.7%(0~8時間)と,他のアミノ配糖体系抗生剤と大きな差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) OKACHI, R.; S. TAKAZAWA, 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
- 3) 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. SINCLAIR, E. E. FAGER & L. A. MITSCHER: Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics. III. Structural identification. *J. Antibiotics* 30: 552~563, 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, 新薬シンポジウムI, KW-1070, 1980
- 6) 清水喜八郎, 熊田徹平, 奥住捷子: KW-1062に関する基礎的臨床的研究. *Chemotherapy* 25: 1961~1965, 1977
- 7) 清水喜八郎, 熊田徹平, 奥住捷子: Sisomicinにかんする基礎的, 臨床的研究. *Chemotherapy* 26 (S-3): 113~117, 1978

## FUNDAMENTAL STUDIES ON KW-1070 (Fortimicin)

KIHACHIRO SHIMIZU and TEPPEI KUMADA

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

KATSUKO OKUZUMI

Central Clinical Laboratory Tokyo University Hospital

The *in vitro* antimicrobial activity of fortimicin, a new aminoglycoside antibiotic, and its absorption and elimination were studied in three subjects.

The antibiotic was found to be less active against *E. coli* and *P. aeruginosa* than gentamicin. However, it demonstrated a moderate activity against gentamicin-resistant *Serratia* spp., as MICs of gentamicin were  $\geq 50 \mu\text{g/ml}$ , while MICs of this antibiotic were 6.3~12.5  $\mu\text{g/ml}$ .

The serum concentrations in three healthy volunteers after intramuscular injection of 200 mg fortimicin averaged 20  $\mu\text{g/ml}$  at 30 min. and declined with the biological half life of 1.4 hours. Mean total amount of the antibiotic eliminated in urine within 8 hours corresponded to 62.7% of the administered dose.