

泌尿器科領域における KW-1070 の基礎的・臨床的検討

岡田 敬司・村上 泰秀・河村 信夫・大越 正秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

新しいアミノ配糖体系抗生物質 KW-1070 (fortimicin) について吸収排泄および臨床効果を検討し、以下の結果を得た。

1) KW-1070 100mg, 200mg, 300mg, 400mg および amikacin (AMK) 100mg, 200mg を若い健康成人 4 名に投与し、血中濃度の推移、尿中排泄を比較検討した。

本剤の薬動学的態度は、AMK と非常に良く似ており、血中半減期はいずれも 2 時間前後で、各投与量の間には用量相関も認められた。400mg 投与時の最高血中濃度は、投与後 1 時間で約 16 $\mu\text{g/ml}$ であり、症例によっては、本剤を 1 日 800mg 程度まで増量して投与することも可能であろう。

2) 本剤 100mg, 200mg あるいは 300mg を、18 例の尿路感染症患者に 1 日 2 回、5 日間筋注し、臨床効果を検討した。UTI 薬効評価基準に適合する慢性複雑性尿路感染症 11 例に対し、著効 3 例、有効 7 例、無効 1 例で有効率は、90.9% であり、その他 7 例のうち急性腎盂腎炎 3 例、慢性膀胱炎 2 例には、主治医判定で著効 3 例、有効 1 例、無効 1 例であった。残り 2 例は判定不能例であった。細菌学的効果は、*E. coli* 5 株、*K. pneumoniae* 2 株、*S. marcescens* 2 株が全て消失し全 26 株中、23 株 88.5% の良好な消失率を示した。

なお、重篤な副作用は 1 例も認められず、わずかに、投与前 AI-P 高値の症例が、さらに高値となったもの 1 例を認めただけであった。以上のことから、本剤は尿路感染症に対して充分使用に耐える薬剤と考えられる。

KW-1070 は、*Micromonospora olivoasterospora* によって産生される、分子量 405 の fortimicin の硫酸塩であり、新しいアミノ配糖体系抗生物質である。

KW-1070 の構造式は Fig. 1 に示されるとおりで水に溶けやすく、アルカリ溶液中では不安定である。本剤の抗菌スペクトラムは広範囲であり、*P. aeruginosa* に対する抗菌力は弱いものの、*Serratia*, *P. inconstans* などのグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示すほか、gentamicin (GM) も含めて多剤耐性の *S. aureus* やグラム陰性桿菌にも有効である。これは、アミノ配糖体系抗生物

質を不活化する細菌由来の酵素のほとんどに安定で、GM 不活化酵素のひとつである AAC(3)-I にのみ不活化され、amikacin (AMK) を不活化する AAC(6')-IV, AAD(4') などにも安定なためである。また、本剤は、腎毒性、聴器毒性が低いとされている。

今回われわれは、基礎的検討として、若い健康成人 4 名に対し、本剤の 100mg, 200mg, 300mg, 400mg および、AMK の 100mg, 200mg を crossover で投与して、血中濃度、尿中排泄を測定し、さらに臨床検討として、尿路感染症患者 18 例に本剤を投与し、臨床効果を検討したので報告する。

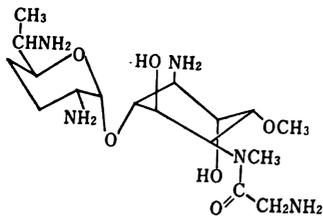
I. 対象および方法

A. 血中濃度および尿中排泄

対象は、平均年齢約 23 歳の男子 volunteer 4 名で、問診によりアレルギーの既応、身体的異常のないことを確認し、投与前日および翌日に、末梢血、血清化学、聴力検査、尿一般検査の検査値に異常がないかどうか確認した。

投薬条件はいずれの場合も同一で、朝食抜きで試験を開始し、投与後 4 時間の採血、採尿の終了後、同一の昼食を摂取させた。また、各薬剤の休薬期間は 1 週間とした。

Fig. 1 Structure of KW-1070



$\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_6$ (M.W. 405.49)

4-amino-3-O-(2,6-diamino-2,3,4,6,7-pentadeoxy- β -L-lyxohexopyranosyl)-1,4-dideoxy-1-N-glycyl-6-O-methyl-1-methylamino-L-chiro-inositol

Table 1 Serum levels of KW-1070 and AMK after intramuscular administration in crossover study (n=4)

		(µg/ml)													
Time (hr.)		1/4		1/2		1		2		4		6		8	
Standard Volunteers		①	②	①	②	①	②	①	②	①	②	①	②	①	②
KW-1070 100 mg	A	5.25	5.25	8.4	7.5	6.25	5.75	3.05	2.6	1.56	1.54	0.635	0.605	0.52	0.53
	B	4.1	4.2	6.25	5.5	6.25	5.75	2.4	2.1	0.88	0.92	0.44	0.43	0.28	0.30
	C	3.1	3.2	4.55	3.95	4.55	4.1	2.55	2.15	1.6	1.2	0.45	0.44	0.41	0.41
	D	2.7	2.7	4.85	4.2	5.9	5.4	3.05	2.65	1.22	1.26	0.50	0.48	0.33	0.34
	Ave. ±S.E.	3.78 ±0.56	3.83 ±0.56	6.01 ±0.87	5.28 ±0.81	5.73 ±0.40	5.25 ±0.39	2.76 ±0.16	2.37 ±0.14	1.31 ±0.16	1.23 ±0.12	0.37 ±0.07	0.36 ±0.06	0.27 ±0.03	0.40 ±0.04
KW-1070 200 mg	A	5.55	5.55	8.25	8.15	9.30	8.65	7.40	6.90	2.84	2.72	2.20	2.08	1.26	1.11
	B	8.05	8.05	10.4	10.3	10.9	10.1	6.30	6.05	2.52	2.44	1.60	1.68	0.87	0.79
	C	5.55	5.55	6.75	6.75	7.80	7.35	6.05	5.70	2.80	2.64	1.50	1.58	0.95	0.85
	D	4.90	4.95	6.55	6.55	8.05	7.55	6.05	5.70	2.20	2.14	1.14	1.22	0.66	0.62
	Ave. ±S.E.	6.01 ±0.69	6.02 ±0.68	7.98 ±0.88	7.93 ±0.86	9.01 ±0.70	8.41 ±0.63	6.45 ±0.32	6.08 ±0.28	2.59 ±0.14	2.48 ±0.12	1.61 ±0.22	1.64 ±0.17	0.93 ±0.12	0.84 ±0.10
KW-1070 300 mg	A	13.1	13.1	16.1	15.1	14.8	13.9	11.2	10.6	4.94	4.84	2.56	2.48	1.67	1.69
	B	13.8	13.8	15.6	14.9	14.8	13.9	10.1	9.35	4.02	4.0	2.72	2.62	1.77	1.77
	C	7.65	7.2	11.3	10.6	10.1	9.37	7.46	7.26	3.78	3.80	2.14	2.10	1.45	1.46
	D	9.15	8.55	12.4	11.6	13.1	12.4	8.36	8.06	4.40	4.36	2.42	2.34	1.53	1.54
	Ave. ±S.E.	10.92 ±1.49	10.66 ±1.63	13.85 ±1.18	13.05 ±1.14	13.20 ±1.10	12.39 ±1.06	9.28 ±0.84	8.81 ±0.73	4.28 ±0.25	4.25 ±0.22	2.46 ±0.12	2.38 ±0.11	1.60 ±0.07	1.61 ±0.07
KW-1070 400 mg	A	12.1	11.4	16.8	15.9	19.0	18.1	17.9	15.9	9.26	9.06	5.24	5.08	2.80	2.80
	B	12.4	11.6	18.4	17.1	19.5	17.7	17.9	15.9	8.76	8.56	3.48	3.48	2.62	2.62
	C	8.55	8.05	12.6	12.1	14.6	13.6	13.6	13.1	6.54	6.54	2.94	2.94	1.92	1.94
	D	7.0	6.55	12.1	11.2	14.2	13.1	12.3	11.6	6.54	6.54	3.02	3.02	1.82	1.84
	Ave. ±S.E.	10.01 ±1.33	9.40 ±1.25	14.97 ±1.55	14.07 ±1.43	16.82 ±1.40	15.62 ±1.31	15.42 ±1.45	14.12 ±1.06	7.77 ±0.72	7.67 ±0.66	3.67 ±0.53	3.63 ±0.49	2.29 ±0.24	2.30 ±0.24
AMK 100 mg	A	6.0	6.5	6.5	7.0	4.65	4.35	3.15	3.35	1.44	1.36	0.64	0.62	0.4	0.4
	B	5.5	5.5	5.5	6.0	4.5	4.2	3.45	3.5	1.58	1.50	0.74	0.70	0.41	0.41
	C	4.1	4.4	6.0	5.5	4.2	3.9	3.0	3.0	1.44	1.36	0.56	0.56	0.35	0.36
	D	4.8	5.5	4.8	4.9	4.2	3.9	2.9	2.9	1.38	1.32	0.56	0.56	0.33	0.34
	Ave. ±S.E.	5.10 ±0.41	5.47 ±0.42	5.70 ±0.36	5.85 ±0.44	4.38 ±0.11	4.08 ±0.11	3.12 ±0.11	3.18 ±0.14	1.46 ±0.04	1.38 ±0.03	0.62 ±0.04	0.61 ±0.03	0.37 ±0.01	0.37 ±0.01
AMK* 200 mg	A	6.86	6.76	10.9	10.9	8.15	8.72	6.19	6.71	2.59	2.58	1.40	1.49	0.98	0.99
	B	8.20	8.10	12.9	12.9	7.69	8.05	5.99	6.45	2.31	2.33	1.15	1.22	0.86	0.88
	C	4.02	4.08	7.38	7.33	5.42	5.78	3.87	4.23	1.78	1.82	0.76	0.83	0.64	0.66
	Ave. ±S.E.	6.36 ±1.23	6.31 ±1.18	10.39 ±1.61	10.37 ±1.62	7.08 ±0.84	7.51 ±0.88	5.35 ±0.74	5.79 ±0.78	2.22 ±0.23	2.24 ±0.22	1.10 ±0.18	1.18 ±0.19	0.82 ±0.09	0.84 ±0.09

* n=3

① : 0.1 M PBS (pH 8.0), ② : Moni-trol I

Table 2 Urinary excretion of KW-1070 and AMK after intramuscular administration in crossover study (n=4)

Time (hr.)	Conc'n $\mu\text{g/ml}$ Recovery rate %														
	0-2		2-4		4-6		6-8		8-12		0-8		0-12		
	①	②	①	②	①	②	①	②	①	②	①	②	①	②	
KW-1070 100 mg	A	330 42.9	330 42.9	140.8 17.6	140.8 17.6	52.9 7.4	51.4 7.2	11.4 2.4	10.5 2.2	10.8 2.6	10.4 2.5	70.3	69.9	72.9	72.4
	B	282 42.3	282 42.3	56.8 12.5	56.8 12.5	25.4 6.6	25.0 6.5	19.0 2.0	18.1 1.9	9.7 1.7	9.1 1.6	63.4	63.2	65.1	64.8
	C	495.7 34.7	510 35.7	210.6 24.3	218.8 24.1	70 7.0	70 7.0	11.7 2.7	10.9 2.5	10.2 2.2	9.3 2.0	61.9	63.8	64.1	65.8
	D	345 34.5	360 36.0	192.3 25.0	195.4 25.4	81.2 6.9	84.7 7.2	26.4 2.9	23.6 2.6	11.7 2.1	11.1 2.0	69.3	70.8	71.4	72.8
	Ave. \pm S.E.	363.2 ± 46.2	370.5 ± 49.2	150.1 ± 34.4	153.0 ± 36.0	57.4 ± 12.1	57.8 ± 12.9	17.1 ± 3.6	15.8 ± 3.1	10.6 ± 0.4	10.0 ± 0.5				
	38.6 ± 2.3	39.2 ± 2.0	18.3 ± 2.6	18.5 ± 2.7	7.0 ± 0.2	7.0 ± 0.2	2.5 ± 0.2	2.3 ± 0.2	2.2 ± 0.2	2.0 ± 0.2	66.2 ± 2.1	66.9 ± 1.9	68.4 ± 2.2	69.0 ± 2.1	
KW-1070 200 mg	A	1,375 41.3	1,420 42.6	508 20.3	511 20.5	293 11.0	299 11.2	106 4.51	102 4.34	17.3 1.99	18.6 2.14	77.1	78.6	79.0	80.5
	B	1,239 36.7	1,269 38.1	453 19.3	453 19.3	160 11.2	160 11.2	9.22 2.33	9.73 2.46	12.3 2.31	13.1 2.46	69.4	71.0	71.5	73.5
	C	710 35.5	725 36.3	405 24.3	402 24.1	134 12.1	160 14.4	67.5 4.56	62.9 4.25	31.7 2.06	34.7 2.26	76.4	79.0	78.5	81.5
	D	508 33.0	511 33.2	278 24.4	272 23.8	113 9.05	112 8.95	18.4 4.0	16.1 3.5	2.32 0.64	2.37 0.65	70.4	69.5	71.0	70.0
	Ave. \pm S.E.	958.0 ± 207.5	981.3 ± 216.4	411.0 ± 49.1	409.5 ± 51.0	175.0 ± 40.5	182.8 ± 40.4	50.3 ± 22.6	47.7 ± 21.6	15.9 ± 6.1	17.2 ± 6.7				
	36.6 ± 1.7	37.6 ± 2.0	22.1 ± 1.3	21.9 ± 1.2	10.8 ± 0.6	11.4 ± 1.1	3.9 ± 0.5	3.6 ± 0.4	1.8 ± 0.4	1.9 ± 0.4	73.3 ± 2.0	74.5 ± 2.5	75.0 ± 2.2	76.4 ± 2.8	
KW-1070 300 mg	A	2,377 39.7	2,316 38.7	495 23.1	495 23.1	335 11.2	335 11.2	76.0 4.8	77.0 4.9	35.0 1.8	34.4 1.7	78.7	77.8	80.3	79.7
	B	2,320 34.7	2,290 34.3	1,180 19.7	1,160 19.3	495 9.1	495 9.1	201 4.4	194 4.2	73.6 2.6	68.8 2.4	67.8	66.9	70.3	69.3
	C	690 34.7	680 34.0	670 23.5	655 22.9	164 9.8	169 10.1	9.16 2.2	9.47 2.3	30.2 2.4	30.2 2.4	70.2	69.3	72.7	71.7
	D	755 35.3	750 35.0	232 20.9	227 20.4	77.5 15.6	66.5 13.4	125 6.5	105 5.4	73.6 5.6	68.8 5.3	78.3	74.3	84.0	79.7
	Ave. \pm S.E.	1,535.5 ± 469.7	1,509.0 ± 458.7	644.3 ± 200.0	634.3 ± 196.2	267.9 ± 92.7	266.4 ± 94.2	102.8 ± 40.4	96.4 ± 38.2	53.1 ± 11.9	50.6 ± 10.6				
	36.1 ± 1.2	35.5 ± 1.1	21.8 ± 0.9	21.4 ± 0.9	11.4 ± 1.5	11.0 ± 0.9	4.5 ± 0.9	4.2 ± 0.7	3.1 ± 0.9	3.0 ± 0.8	73.7 ± 2.8	72.1 ± 2.4	76.8 ± 3.2	75.1 ± 2.7	
KW-1070 400 mg	A	4,532 45.3	4,733 47.3	3,424 21.4	3,575 22.4	1,178 10.3	1,249 10.9	755 7.8	816 8.2	70.5 5.1	71.5 5.2	84.7	88.7	89.8	93.8
	B	3,625 36.3	3,827 38.3	2,769 20.8	2,820 21.2	1,762 11.0	1,863 11.7	947 8.3	937 8.2	176 4.0	182 4.1	76.3	79.3	80.3	83.3
	C	1,460 36.5	1,440 36.0	1,198 22.5	1,188 22.3	171 10.3	169 10.2	116 5.8	119 6.0	35.2 3.5	35.8 3.6	75.0	74.4	78.5	78.0
	D	1,128 35.3	1,108 34.8	1,329 15.0	1,329 15.0	826 14.5	856 15.0	39.5 5.0	40.1 5.1	23.2 4.3	23.6 4.3	69.7	69.8	74.0	74.3
	Ave. \pm S.E.	2,686.3 ± 827.6	2,777.0 ± 889.8	2,180.0 ± 546.4	2,228.0 ± 581.3	984.3 ± 332.8	1,034.3 ± 355.1	464.4 ± 227.2	478.0 ± 231.9	76.2 ± 34.7	78.2 ± 36.1				
	38.4 ± 2.3	39.1 ± 2.8	19.9 ± 1.7	20.2 ± 1.8	11.5 ± 1.0	12.0 ± 1.1	6.7 ± 0.8	6.9 ± 0.8	4.2 ± 0.3	4.3 ± 0.3	76.4 ± 3.1	78.0 ± 4.0	80.7 ± 3.3	82.4 ± 4.2	

①: 0.1 M PBS (pH 8.0), ②: urine

Table 2 Urinary excretion of KW-1070 and AMK after intramuscular administration in crossover study (n=4) (continued)

	Time (hr.)	Conc'n $\mu\text{g/ml}$ Recovery rate %													
		0-2		2-4		4-6		6-8		8-12		0-8		0-12	
		①	②	①	②	①	②	①	②	①	②	①	②	①	②
AMK 100 mg	Standard														
	Volunteers														
	A	300 37.5	300 37.5	140.8 18.3	132.3 17.2	36.3 4.9	30.4 4.1	16.4 3.6	15.9 3.5	4.3 1.5	4.6 1.6	64.3	62.3	65.8	63.9
	B	167.9 36.1	175.8 37.8	120 19.8	110.9 18.3	53.3 8.0	46 6.9	15.2 3.8	14.4 3.6	6.9 2.4	7.1 2.5	67.7	66.6	70.1	69.1
	C	291 29.1	288 28.8	162 16.2	156 15.6	66.2 13.9	59.5 12.5	27.0 7.7	27.0 7.7	12.3 9.0	12.5 9.1	66.9	64.6	75.9	73.7
D	34.5 36.2	37.5 39.4	186 18.6	180 18.0	52.7 5.8	50 5.5	11.8 1.3	10.9 1.2	4.1 0.7	4.1 0.7	61.9	64.1	62.6	64.8	
Ave. \pm S.E.	198.4 \pm 62.4	200.3 \pm 61.1	152.2 \pm 14.2	144.8 \pm 14.9	52.1 \pm 6.1	46.5 \pm 6.1	17.6 \pm 3.3	17.1 \pm 3.5	6.9 \pm 1.9	7.1 \pm 1.9					
	34.7 \pm 1.9	35.9 \pm 2.4	18.2 \pm 0.7	17.3 \pm 0.6	8.2 \pm 2.0	7.3 \pm 1.8	4.1 \pm 1.3	4.0 \pm 1.4	3.4 \pm 1.9	3.5 \pm 1.9	65.2 \pm 1.3	64.4 \pm 0.9	68.6 \pm 2.9	67.9 \pm 2.2	
AMK* 200 mg	A	1,724 47.4	1,694 46.6	399 17.0	399 17.0	79.5 8.35	82.6 8.65	31.5 4.41	32.5 4.55	3.92 2.84	4.44 3.22	77.1	76.8	80.0	80.0
	B	328 32.8	325 32.5	92.9 17.7	96 18.3	31.5 6.45	33.0 6.75	20.6 2.89	21.7 3.05	11.2 2.07	12.8 2.37	59.8	60.5	62.0	63.0
	C	415 21.2	415 21.2	269 16.8	269 16.8	82.6 4.75	86.2 4.96	42.8 3.04	44.4 3.15	19.2 1.63	21.4 1.82	45.7	46.1	47.4	47.9
	Ave. \pm S.E.	822.3 \pm 451.5	811.3 \pm 442.1	253.6 \pm 88.7	254.7 \pm 87.8	64.5 \pm 16.5	67.3 \pm 17.2	31.6 \pm 6.4	32.9 \pm 6.6	11.4 \pm 4.4	12.9 \pm 4.9				
		33.8 \pm 7.6	33.4 \pm 7.3	17.2 \pm 0.3	17.4 \pm 0.5	6.5 \pm 1.0	6.8 \pm 1.1	3.4 \pm 0.5	3.6 \pm 0.5	2.2 \pm 0.4	2.5 \pm 0.4	60.9 \pm 9.1	61.1 \pm 8.9	63.1 \pm 9.4	63.6 \pm 9.3

* n=3

①: 0.1 M PBS (pH 8.0), ②: urine

採血は、本剤もしくは AMK の投与前、および投与後 15, 30 分, 1, 2, 4, 6, 8 時間に行ない、尿は投与前、および投与後 2, 4, 6, 8, 12 時間までの各時間帯に蓄尿して尿量を測定し、濃度測定に供した。

なお、注射部位は腎筋内とした。

血中濃度、尿中濃度の測定には、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とするカップ法によって行なった。培地は ABM #5 を使用し、尿の希釈は 1/15M phosphate buffer (pH 8.0) で行なった。標準曲線は、血清では 0.1M phosphate buffer (pH 8.0) および Moni-trol I を用い、尿では 0.1M phosphate buffer (pH 8.0) および尿を用いて作成した。

B. 臨床的検討

対象の概略は Table 4 に示したように、1979年5月から 1980年5月までに当科に入院した男子7例、女子11例で、年齢は 22 歳から 84 歳にわたっている。疾患は、慢性複雑性腎盂腎炎 6 例、慢性複雑性膀胱炎 9 例、急性腎盂腎炎 3 例と、複雑性尿路感染症が大部分を占めた。

薬剤の投与方法は、1日に本剤 100mg, 200mg あるいは 300mg を、朝夕2回、5日間筋注とした。

臨床効果の判定は、UTI 薬効評価基準²⁾に準拠した

Fig. 2 Serum levels of KW-1070 after intramuscular administration of 100, 200, 300 and 400mg in crossover study

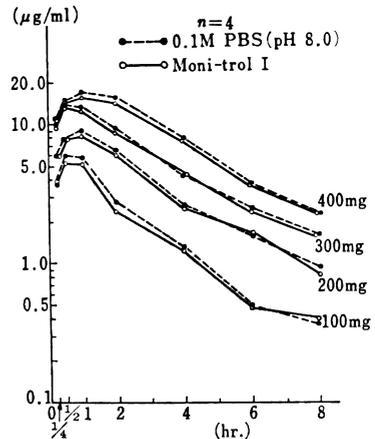


Fig.3 Serum levels of AMK after intramuscular administration of 100 and 200mg in crossover study

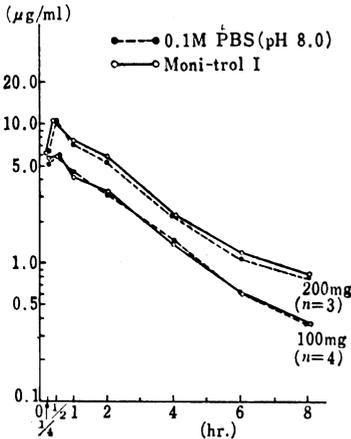


Fig.4 Serum levels of KW-1070 and AMK after intramuscular administration of 100mg in crossover study

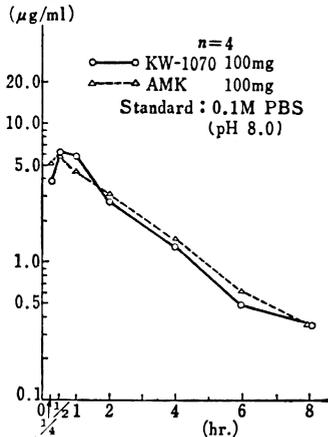
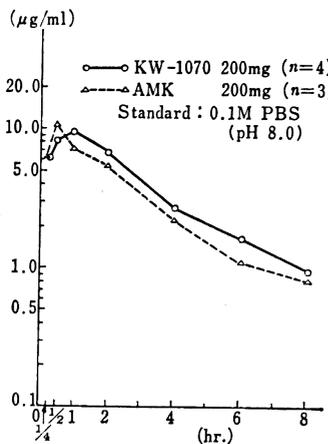


Fig.5 Serum levels of KW-1070 and AMK after intramuscular administration of 200mg in crossover study



が、これに適合する症例は 11 例で、この基準に適合しない急性腎盂腎炎 3 例と、慢性複雑性膀胱炎 2 例には、上記基準にならって、主治医判定を行なった。判定不能例は 2 例である。

II. 結 果

A. 血中濃度および尿中排泄

本剤 100mg, 200mg, 300mg, 400mg および AMK 100mg, 200mg の血中濃度を Table 1 に、尿中排泄を Table 2 に示した。血中濃度、尿中濃度いずれの場合においても、両標準曲線を用いて求めた実測値の間に、ほとんど差が認められないので、以下、数値の比較を述べる場合はすべて、phosphate bufferによる値を用いることとする。

1) 血中濃度

Fig.2 に本剤 100mg, 200mg, 300mg, 400mg の血

Fig.6 Urinary excretion of KW-1070 after intramuscular administration of 100,200,300 and 400mg in crossover study

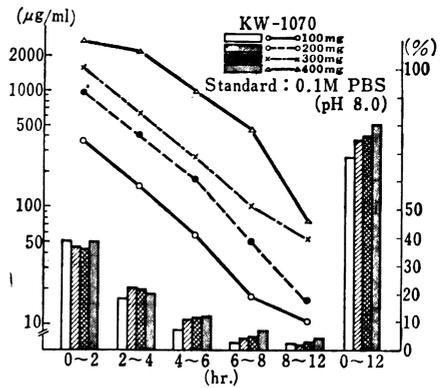


Fig.7 Urinary excretion of KW-1070 and AMK after intramuscular administration of 100mg in crossover study

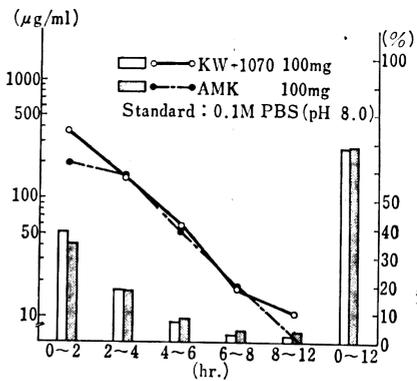
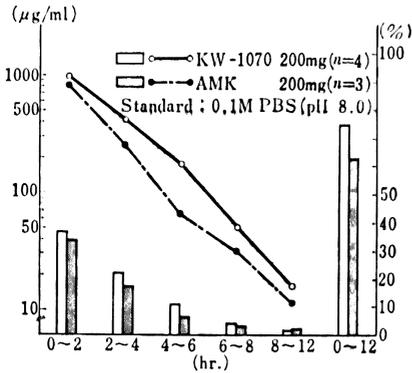


Fig. 8 Urinary excretion of KW-1070 and AMK after intramuscular administration of 200mg in cross-over study



中濃度推移を、Fig. 3 に AMK 100mg, 200mg の血中濃度推移を、いずれも実測値平均で示す。また、Fig. 4 は、本剤 100mg と AMK 100mg, Fig. 5 は本剤 200mg と AMK 200mg 投与時の平均血中濃度推移を対比して示したものである。Fig. 2, 3 より、それぞれの薬剤に dose response が認められ、Fig. 4, 5 から、本剤と AMK とは、100mg, 200mg の各投与量においてほぼ同様の血中濃度推移を示すことがわかった。

2) 尿中排泄

Fig. 6 に本剤 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, Fig. 7 に本剤 100mg と AMK 100mg, Fig. 8 に本剤 200

mg と AMK 200mg を、それぞれ投与した場合の尿中濃度および尿中回収率を示した。

尿中排泄にかんしても本剤と AMK とは、類似したパターンを示し、尿中回収率についてみると、本剤と AMK の 100mg 投与の場合、投与後 8 時間までで本剤 66.2%, AMK 65.2%, 12 時間まででは本剤 68.4%, AMK 68.6% と、差異が認められなかった。しかし、200mg 投与の場合、投与後 8 時間までで本剤 73.3%, AMK 60.9%, 12 時間まででは本剤 75.0%, AMK 63.1% と、やや本剤の方が尿中排泄が良いようである。また、本剤 300mg, 400mg 投与の場合、投与後 8 時間まででは、それぞれ 73.7%, 76.4%, 12 時間まででは、それぞれ 76.8%, 80.7% と、200mg 投与の場合に比してさほどの差異は認められなかった。

次に、one compartment model による薬動学的定数を、各薬剤、各投与量についてまとめた結果を、Table 3 に示す。

なお、各定数は、血中濃度の実測値平均をもとに算出した。

AMK の場合、100mg, 200mg 投与時の最高血中濃度は 30 分値であり、平均値±標準誤差で表わすと、それぞれ、 $5.70 \pm 0.36 \mu\text{g/ml}$, $10.39 \pm 1.61 \mu\text{g/ml}$ であった。一方、本剤 100mg, 200mg, 300mg, 400mg 投与の場合、30 分値もしくは 1 時間値であり、それぞれ、 $6.01 \pm 0.87 \mu\text{g/ml}$, $9.01 \pm 0.70 \mu\text{g/ml}$, $13.85 \pm 1.18 \mu\text{g/ml}$, $16.82 \pm 1.40 \mu\text{g/ml}$ であった。 C_{max} は、本剤

Table 3 Pharmacokinetic parameters of KW-1070 and AMK

	Standard	$T_{1/2}$ (hr.)	C_0 ($\mu\text{g/ml}$)	K_{el} (hr.^{-1})	K_a (hr.^{-1})	T_{max} (hr.)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	V_d (l)	$\text{AUC}^{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{hr.}$)
KW-1070 100 mg	①	1.56	7.55	0.4451	3.74	0.647	4.99	15.0	14.9
	②	1.81	5.87	0.3834	5.48	0.522	4.47	18.3	14.2
KW-1070 200 mg	①	2.10	11.68	0.3304	3.60	0.730	8.34	18.9	32.1
	②	2.10	11.11	0.3297	3.88	0.694	8.09	19.7	30.8
KW-1070 300 mg	①	2.29	16.22	0.3023	5.48	0.560	12.94	19.6	50.7
	②	2.36	15.21	0.2938	5.91	0.534	12.35	20.8	49.2
KW-1070 400 mg	①	2.27	24.89	0.3056	2.58	0.937	16.48	18.2	71.8
	②	2.37	22.78	0.2927	2.64	0.937	15.40	19.7	69.2
AMK 100 mg	①	1.87	6.50	0.3697	8.25	0.394	5.37	16.1	16.8
	②	1.89	6.37	0.3676	11.88	0.302	5.52	16.2	16.8
AMK* 200 mg	①	2.02	10.23	0.3438	4.87	0.586	7.78	21.0	27.7
	②	2.01	10.66	0.3440	4.49	0.620	7.95	20.3	28.6

* n=3

① 0.1 M PBS (pH 8.0), ② Moni-trol I

Table 4 Clinical summary of U.T.I. cases treated with KW-1070

Case No.	Sex Age	Diagnosis Underlying disease	Catheter	U.T.I. group	Treatment			Symptoms	Pyuria	Bacteriuria	Evaluation		Side effects
					Route	Dose (mg × /day)	Duration (day)				U.T.I.	Dr.	
1	F 45	C.C.P. Renal stone	-	G-6	I.M.	200 × 2	5	- -	+ #	<i>Coryne. sp.</i> <i>S. epidermidis</i> 10 ⁴	Moderate	Moderate	-
2	F 26	C.C.P. R. VUR	-	G-3	I.M.	200 × 2	5	Temp. ≥ 39°C Low back pain # Temp. 37°C Low back pain +	# +	<i>E. coli</i> 10 ⁷	Moderate	Moderate	-
3	F 25	Acute pyelonephritis	-	/	I.M.	200 × 2	5	- -	# -	<i>E. coli</i> 10 ⁷	/	Excellent	-
4	M 22	Pyelonephritis L. Hydronephrosis	-	/	I.M.	200 × 2	5	- -	- -	<i>S. epidermidis</i> 10 ²	/	Unaccess- ible	-
5	F 36	Pyelonephritis R. Ureterocutaneous-fistula After op. of uterine ca.	+	G-1	I.M.	200 × 2	5	- -	# +	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷	Moderate	Moderate	-
6	F 25	Pyelonephritis R. Renal stone	-	G-3	I.M.	100 × 2	5	- -	# +	<i>E. coli</i> 10 ⁷	Moderate	Moderate	-
7	F 83	C.C.C. Neurogenic bladder	+	G-1	I.M.	200 × 2	5	- -	+ -	<i>K. oxytoca</i> 10 ⁷	Excellent	Excellent	-
8	M 80	C.C.C. Prostatic ca.	+	G-5	I.M.	200 × 2	5	- -	+ -	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. rettgeri</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> <i>Citrobacter</i> <i>Acinetobacter</i> } 10 ⁷	Excellent	Excellent	-
9	M 78	C.C.C. Vesical stone	-	G-6	I.M.	200 × 2	5	- -	+ ±	<i>S. epidermidis</i> <i>Coryne. sp.</i> 10 ⁴	Moderate	Moderate	-
10	F 68	C.C.C. Vesical stone	-	G-4	I.M.	200 × 2	5	- -	+ +	α- <i>Streptococcus</i> 10 ⁴ γ- <i>Streptococcus</i> 10 ⁴	Poor	Poor	-

Table 4 Clinical summary of U.T.I. cases treated with KW-1070 (continued)

Case No.	Sex Age	Diagnosis Underlying disease	Catheter	U.T.I. group	Treatment			Symptoms	Pyuria	Bacteriuria	Evaluation		Side effects
					Route	Dose (mg X/day)	Duration (day)				U.T.I.	Dr.	
11	M 73	C.C.C. BPH	-	G-6	I.M.	100 X 2	5	-	# -	<i>E. coli</i> 10 ⁷ <i>P. mirabilis</i> 10 ³ <i>S. epidermidis</i> 10 ²	Moderate	Moderate	-
12	M 64	C.C.C. BPH	-	G-4	I.M.	200 X 2	5	-	+ -	<i>Coryne. sp.</i> 10 ⁴ -	Excellent	Excellent	-
13	M 84	C.C.C. After op. of prostatic ca.	-	G-6	I.M.	200 X 2	5	-	# #	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷ <i>a-Streptococcus</i> 10 ³ -	Moderate	Moderate	-
14	F 25	Pyelonephritis L. Renal stone	-	/	I.M.	200 X 2	5	-	+ +	- -	/	Unacceptable	-
15	F 26	A.C.P. VUR	-	/	I.M.	300 X 2	5	Temp. 39.7°C 36.7°C	# -	<i>E. coli</i> 10 ³ -	/	Excellent	-
16	F 60	C.C.C. Neurogenic bladder	+	/	I.M.	300 X 2	5	-	- -	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁷ <i>S. epidermidis</i> 10 ²	/	Excellent	-
17	M 78	C.C.C. BPH	-	/	I.M.	300 X 2	5	-	+ ±	<i>S. epidermidis</i> <i>Coryne. sp.</i> 10 ³ <i>S. epidermidis</i> <i>Coryne. sp.</i> 10 ³	/	Poor	AIP 145→198 U/I
18	F 41	A.C.P. Uterine ca.	-	/	I.M.	300 X 2	5	Temp. 39.6°C 36.4°C	# +	<i>S. epidermidis</i> <i>Coryne. sp.</i> 10 ³ <i>S. epidermidis</i> 10 ³	/	Moderate	-

C.C.C. : Chronic complicated cystitis, A.C.P. : Acute complicated pyelonephritis, C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

Table 5 Overall clinical efficacy of KW-1070 in complicated U.T.I.

(200 mg×2/day×5 days)

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	3	3**	
Decreased				
Replaced	1*		1	2 (18.2%)
Unchanged				
Efficacy on pyuria	4 (36.4%)	3 (27.3%)	4 (36.4%)	Case total 11
<input checked="" type="checkbox"/> Excellent	3 (27.3%)		Overall effectiveness rate	10/11 (90.9%)
<input type="checkbox"/> Moderate	7 (63.6%)			
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)	1 (9.1%)			

* 100 mg×2/day, ** Containing one case at a dose of 100 mg×2/day

100mg 投与の場合、やや低値に出ているが、他の場合にはいずれも、実測した結果によく合致している。また、血中半減期はいずれも2時間前後であった。

B. 臨床的検討

個々の症例は Table 4 に示すとおりであり、UTI 薬効評価基準に適合する慢性複雑性尿路感染症 11 例の臨床効果についてまとめたものが Table 5 で、著効3例、有効7例、無効1例となり、有効率は 90.9% であった。このほかの5例でも主治医判定で、著効3例、有効1例、無効1例と、良好な成績を示した。Table 6 は、UTI 薬効評価基準の疾患病態群別による有効率を示したものであり、第1群、第5群のカテーテル留置症例にも症例数は少ないが良好な成績を示している。

Table 7 は、本剤の使用前後における、末梢血、血清

化学検査の値の変動をみたもので、症例 17 で、AI-P が 145 U/l から 198 U/l に上昇しており、他に原因がないので、本剤に起因するものと思われる。

細菌学的効果⁹⁾は、Table 8 に示すとおりで、全 26 株中 23 株、88.5% が消失している。その内訳をみると、*E. coli* 5 株、*K. pneumoniae* 2 株、*S. marcescens* 2 株はすべて消失しており、*P. aeruginosa* の 1 株も消失している。残存したのは、*S. epidermidis* 4 株中 2 株と、*Corynebacterium* 4 株中 1 株であった。

副作用としては、前記 AI-P の上昇 1 例以外は、特に認められなかった。

III. 考 察

吸収排泄について検討した結果をみると、第 28 回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウム¹⁾における発表では、本剤の血中半減期は、300mg までは投与量が増加するに従って、延長傾向が認められたが、これはわれわれのデータとよく一致している。AMK と比較した場合、200mg 投与では血中半減期に差はほとんど認められないが、100mg 投与では、本剤の方が短いように思われる。

また、 C_{max} も、両薬剤間にほとんど差がなく、各投与量の間には用量相関が認められた。尿中回収率にかんしても、本剤と AMK とでは、100mg 投与の場合、投与後 12 時間まで全くといってよいほど一致しており、200mg 投与の場合でも、本剤の方が多少、回収率が良いものの大きな差はなく、本剤 300mg、400mg 投与でも、100mg、200mg 投与の場合とほぼ同率であった。

以上のことから、吸収排泄において、本剤と AMK とは非常に類似した薬動学的態度を示し、また、増量によって血中の良好な用量相関を認めることが判明した。したがって、症例によっては、1日 800mg 程度までの

Table 6 Overall clinical efficacy of KW-1070 classified by type of infection

Group		No. of (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	2 (18.2%)	1	1		100
	2nd group (Post prostatectomy)	0 (0%)				
	3rd group (Upper U.T.I.)	2* (18.2%)		2		100
	4th group (Lower U.T.I.)	2 (18.2%)	1		1	50
	Subtotal	6 (54.5%)	2	3	1	83.3
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (9.1%)	1			100
	6th group (No catheter indwelt)	4* (36.4%)		4		100
	Subtotal	5 (45.5%)	1	4		100
Total		11 (100%)	3	7	1	90.9

* Containing one case at a dose of 100 mg×2/day

Table 7 Laboratory findings

Case No.	RBC (10 ⁴)		WBC		Ht (%)		Hb (g/dl)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)		S-GOT (U/l)		S-GPT (U/l)		Al-P (U/l)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	481	454	7,300	5,800	40.4	38.9	12.7	12.4	16	14	1.0	1.2	14	20	13	17	42	40
2	378	341	9,200	5,700	34.0	30.6	11.2	10.0	7	5	1.1	0.8	11	7	7	10	54	55
3	449	469	7,500	4,900	39.2	40.2	12.7	12.9	6	6	0.9	0.8	16	13	7	19	59	94
4	472	535	4,200	8,500	44.0	45.8	14.7	15.3	12	11	1.1	0.9	14	21	13	11	56	65
5	399	381	5,300	5,400	32.5	31.5	9.9	9.5	5	7	0.9	1.0	9	10	12	12	106	111
6	515	437	9,800	8,700	42.1	38.6	13.6	12.3	10	5	0.9	0.9	12	13	18	18	75	78
7	325	315	6,700	4,100	31.0	31.0	10.2	10.3	11	11	0.5	0.5	17	12	11	8	85	75
8	372	389	4,500	7,500	34.8	35.3	11.6	11.3	19	20	1.1	1.0	19	18	12	14	60	65
9	388	386	3,400	4,100	38.4	38.2	12.2	12.4	17	16	1.3	1.5	15	20	18	18	63	66
10	363	306	6,000	4,500	34.0	30.0	10.8	9.4	15	12	0.9	0.9	17	13	17	8	78	60
11	369	462	10,000	6,300	33.0	37.2	9.8	12.0	19	21	1.2	1.3	16	16	21	11	91	83
12	438	416	5,700	5,100	41.4	38.1	13.0	12.3	18	13	1.1	0.9	13	15	22	21	62	60
13	450	376	4,800	4,400	37.9	33.9	12.4	10.7	18	18	0.9	0.9	24	8	17	14	89	100
14	358	381	4,600	4,800	31.0	34.8	10.2	10.1	11	10	0.9	1.1	12	13	7	8	97	76
15									11	8	0.8	0.8	15	11	19	12	78	51
16	400	362	4,500	4,400	35.2	34.0	11.6	11.1	16	17	0.8	0.8	20	17	19	13	85	86
17	469	488	8,600	9,800	42.4	43.1	14.1	14.2	13	17	1.2	1.0	23	23	30	22	145	198
18	464	451	12,600	9,400	40.7	38.8	13.5	12.5	11	9	0.9	0.8	14	18	16	5	85	80

B : Before, A : After

Table 8 Bacteriological response to KW-1070

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>E. coli</i>	5	5	
<i>K. pneumoniae</i>	2	2	
<i>K. oxytoca</i>	1	1	
<i>P. mirabilis</i>	1	1	
<i>P. rettgeri</i>	1	1	
<i>S. marcescens</i>	2	2	
<i>Acinetobacter</i>	1	1	
<i>Citrobacter</i>	1	1	
<i>P. aeruginosa</i>	1	1	
<i>Coryne. sp.</i>	4	3	1
<i>a-Streptococcus</i>	2	2	
<i>Enterococcus</i>	1	1	
<i>S. epidermidis</i>	4	2	2
Total	26	23 (88.5%)	3

増量投与も可能であり、それなりの効果を発現する可能性を示していると思われる。

一方、臨床的検討においては、UTI 薬効評価基準に適合する慢性複雑性尿路感染症 11 例における総合有効率は、90.9% と高率であったが、これは症例数が少ないうえに、重症度も軽度から中等度の症例が多かったた

めと考えられる。また、投与量別の臨床効果を、主治医判定でまとめてみると、1 日用量 200mg では著効 0、有効 2 で有効率 100%、400mg では著効 4、有効 5、無効 1 で有効率 90%、600mg では著効 2、有効 1、無効 1 で有効率 75% となり、有効率の用量相関は認められないが、著効率だけをみると、それぞれ 0%、40%、50% となり、投与量の多い方が効果も高い傾向を示すことがわかる。

また、本剤の特徴はすでに述べたように、アミノ配糖体系抗生物質の不活化酵素のうち、AAC(3)-I によるのみ不活化され、他の不活化酵素に安定である点にある。このことは、本剤の研究会内に設けられ、当施設も参加している KW-1070 菌感受性小委員会の報告からも明らかである。すなわち、*Citrobacter*、*P. rettgeri*、*P. morganii*、*P. inconstans*、*Serratia* においては、本剤感受性かつ GM、AMK、dibekacin に耐性の株が多い。ただし、AMK に対しては、*Citrobacter*、*P. rettgeri*、*P. morganii* の耐性株は比較的少ない。この傾向は、症例が少ないながらも、*S. marcescens* 2 株が消失したことからその一端がうかがえよう。

比較的少数の症例ながら、以上の臨床効果、細菌学的

効果から判断して、本剤は、1日用量 400~600 mg に
よって充分良好な成績を示す薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 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
- 2) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第2版)。

Chemotherapy 28: 324~341, 1980

- 3) 岡田敬司, 村上泰秀, 河村信夫, 大越正秋, 佐竹
幸子, 河喜多龍祥: 東海大学病院泌尿器科におけ
る尿中分離細菌について, 第1報: 1976~1978年
の分離細菌とディスク感受性について。泌尿紀要
26: 1245~1261, 1980

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON KW-1070 IN URINARY TRACT INFECTION

KEISHI OKADA, YASUhide MURAKAMI, NOBUO KAWAMURA
and MASAaki OHKOSHI

Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

Basic and clinical investigations were performed on a new aminoglycoside, KW-1070.

1) Serum levels and urinary recovery after intramuscular administration of KW-1070 (100, 200, 300 and 400 mg) were compared with those of amikacin (AMK) (100 and 200 mg) in four healthy volunteers by crossover study. Pharmacokinetics of each drug was almost similar, and the half life was about 2 hours. Dose-response in serum levels was shown in each drug. The serum levels peaked to 16 $\mu\text{g/ml}$ one hour after administration of 400 mg of KW-1070. From these results, it seemed that KW-1070 may be administered at a daily dose of 800 mg depending on case.

2) KW-1070 was administered intramuscularly to 18 patients with urinary tract infection at a daily dose of 200, 400 and 600 mg for five days. Of 11 cases with chronic complicated urinary tract infection evaluated on the basis of criteria by the U.T.I. study group, excellent response was seen in 3, moderate in 7 and poor in 1. Effectiveness rate was 90.9% by this evaluation. Of 3 cases with acute pyelonephritis and 2 cases with chronic cystitis, excellent response was seen in 3, moderate in 1 and poor in 1 by doctor's evaluation. Other two cases were not evaluated. The treatment showed complete eradication of *E. coli*, *K. pneumoniae* and *S. marcescens*. Eradication rate of all 26 isolates was 88.5%. Abnormal clinical laboratory data were shown in one case with elevated Al-P.