

健康成人志願者と腎機能障害患者における Netilmicin 筋注時の薬動学的研究

山 作 房 之 輔・鈴 木 康 稔

水原郷病院内科

武 田 元

新潟大学第二内科

関 根 理・薄 田 芳 丸

信楽園病院内科

笹 原 邦 宏

三共株式会社生産技術研究所

(昭和 56 年 10 月 15 日受付)

健康成人志願者 3 名と、クレアチニンクリアランス (C_{cr}) 1.6~104 ml/min の種々の程度の腎機能を有する入院患者 9 名、計 12 名に Netilmicin 75 mg を 1 回筋注した際の血中、尿中濃度を Bioassay によって測定し、One compartment open model によって薬動学的解析を加えた。

健康成人志願者の平均血清中濃度から求めた最高値 (C_{max}) は 4.6 μ g/ml、血中濃度半減期 ($t_{1/2}$) は 1.77 時間、Body clearance (CL_B) は 81.4 ml/min、Renal clearance (CL_R) は 75.3 ml/min であった。

わが国における各種臨床分離細菌に対する Netilmicin の MIC 分布と、薬動学的パラメーターから求めた血清中濃度推移より計算した有効血清中濃度持続時間を比較し、*S. aureus* 感染症には 75 mg を 12 時間間隔、グラム陰性桿菌感染症には 8~12 時間間隔使用が有効性が高く、75 mg の 8 時間間隔反復使用時の安全性にも、問題は少ないと思われた。腎機能障害が進展するにつれて CL_R は減少し、 C_{cr} 10 ml/min 以下の 3 例では CL_R は 2.0~3.3 ml/min、 $t_{1/2}$ は 22.88 時間となり、消失速度定数 (K_{el}) と C_{cr} の間には $K_{el}=0.0043 \cdot C_{cr}-0.0006$ の 1 次相関がみられ、8 時間、および 12 時間間隔で使用する際の腎機能に応じた維持量の計算図表を作成した。

6 症例 35 検体の血清中濃度と 3 症例 9 検体の尿中濃度は Bioassay とともに Radioimmunoassay (RIA) でも測定したが、両測定値の間にはそれぞれ相関係数 0.943 と 0.990 の高い相関がみられ、Netilmicin 使用中の血清中濃度を点検するための Rapid assay として RIA 法は有用と考えられた。

Netilmicin は Sisomicin の 1 位のアミノ基をエチル化して得られた半合成アミノ糖系抗生剤で、広い抗菌スペクトルをもち、腎、聴器毒性が Gentamicin より弱い。

私どもは健康成人志願者と種々の程度の腎機能を有する入院患者に Netilmicin 75 mg を 1 回筋注した際の血中、尿中濃度を Bioassay で測定し、薬動学的解析を行ない、腎機能正常例、ならびに腎機能障害例における使用法を検討した。また、一部の検体については、Radioimmunoassay も行ない、Bioassay 測定値との間の相関関係も検討した。

I. 対象と方法

1. 対象および投与方法

22~24 歳の健康成人男子志願者 3 名と内因性クレアチニンクリアランス (C_{cr}) 1.6~104 ml/min の種々の程度の腎機能を有する入院患者 9 名に Netilmicin 75 mg を筋注し、腎機能と解析の目的に応じて Table 1, 2 に示す時間に採血、採尿を行なった。なお、症例 G のみは Netilmicin 治療症例で 75 mg ずつ 12 時間間隔で 9 回目筋注後の採血である。また、症例 G, K では採尿を行なわなかった。

2. 体液内濃度測定法

B. subtilis ATCC 6633 を検定菌とし、日抗基 B.

subtilis ATCC 6633 用培地を用いる二層カップ法¹⁾により、志願者3名のプール血清で希釈した標準液を用いて、血清中濃度を pH 8.0 の M/15 リン酸緩衝液で希釈した標準液を用いて尿中濃度を測定した。

また、健康成人志願者3名の血清、尿、症例 F, H, J の血清について Radioimmunoassay (RIA) 法による濃度測定を行なった。

血清および尿中 Netilmicin 濃度の RIA による定量は Netilmicin radioimmunoassay kit (Monitor Science Corporation, California, USA) により測定した。

検体 100 μ l と monibuff [0.01% アジドナトリウムを含有する 0.01M リン酸緩衝液 (pH 7.9)] 10 ml を加え、よく混和し、その混液 100 μ l を Netilmicin RIA 定量用試料とする。その試料に順次 Netilmicin 抗体、100 μ l, ¹²⁵I-Netilmicin 100 μ l, 羊抗ウサギ血清 100 μ l を添加してよく混和し、温度 20~28°C で 20 分間インキュベートする。インキュベーション後、3,000rpm で 10 分間遠心分離し、上清を除去し、沈殿物を γ -カウンターによって計測した。

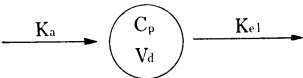
なお、標準曲線用は、未知検体の代わりに Netilmicin を 1 ng, 2 ng, 4 ng, 8 ng, 16 ng 含有する標準曲線用 Netilmicin 血清 (kit に添付) を使用して作成し、また補正には試料を含まないものを対照として使用し

た。

3. 薬動学的解析法

得られた血清中 Netilmicin 濃度の薬動学的解析には一次の吸収および消失過程のある One compartment open model を使用し、被験者ごとおよび各群の平均血清中濃度を(1)式に、“重みつき繰返し最小二乗法”でフィットさせて各々の薬動学的パラメーターを求めた。

解析に使用した One compartment open model



K_a : 吸収速度定数, V_d : 見掛けの分布容積, K_{el} : 消失速度定数

$$C_p^t = \frac{F \cdot \text{Dose} \cdot K_a}{V_d (K_a - K_{el})} \cdot (e^{-K_{el} \cdot t} - e^{-K_a \cdot t}) \quad (1)$$

F : 利用率, t : 時間, C_p^t : t 時間の血清中濃度, Dose: 投与量

使用したプログラムは NONLIN²⁾ で、重みは 1.0 を使用した。

なお、被験者 A, B, C およびその平均値と G 以外の血清中濃度のカーブフィッティングには、 $K_a = \infty$ とし、

Table 1 Serum levels of netilmicin in the healthy volunteers and patients with impaired renal function after a single intramuscular injection of 75 mg (μ g/ml)

Assay	Time Case	0.25	0.5	1	2	3	4	6	9	24	48hr.
Bioassay	A	2.8	4.0	4.5	3.3	1.6	1.2	0.6			
	B	3.8	4.8	4.6	2.3	1.7	0.9	0.5			
	C	3.1	4.6	5.0	4.3	3.5	1.9	0.6			
	D			5.8	4.3		0.8	0.6			
	E			6.8	3.7		1.4	0.7			
	F			4.1	2.8		1.2	0.8			
	G*		5.4	5.6	4.7			2.4			
	H			2.7	2.2		2.1	1.9	1.3	0.4	
	I			5.3	3.3		3.1	2.1	1.1	0.4	
	J						5.0	3.5	2.8	2.0	0.8
	K				3.3		3.5	3.4		2.1	1.4
	L						3.4	3.1	3.0	1.8	1.1
RIA	A	2.1	3.2	5.0	3.4	2.5	1.4	0.9			
	B	3.6	5.0	5.2	3.3	2.5	1.3	0.8			
	C	3.5	5.0	5.2	4.2	3.1	1.9	0.7			
	F			5.7	3.9		1.4	0.9			
	H			2.9	2.1		1.7	1.2	1.4	0.4	
	J						6.6	3.7	2.9	1.8	1.2

* Serum levels after 9th injection at 12-hour interval (Serum level before 9th injection: 0.6 μ g/ml)

Table 2 Cumulative urinary recovery rate of netilmicin in the volunteers and patients after a single intramuscular injection of 75 mg (%)

Assay	Time Case	0~2	~4	~6	~9	~24	~48hr.
RIA	A	46.9	70.3	77.6			
	B	51.2	70.1	83.0			
	C	41.8	73.8	85.8			
Bioassay	A	55.7	79.1	89.1			
	B	52.8	73.5	81.9			
	C	38.4	67.4	80.2			
	D	20.8	34.8	50.0			
	E	42.2	73.3	81.2			
	F	38.0	78.5	95.9			
	H	14.9	22.6	28.8	37.0	57.1	
	I	7.6	14.0	17.7	22.9	35.2	
	J		2.6	3.8	6.6	17.1	26.1
	K				2.0	10.0	15.1

最高血中濃度を除き、その次の時点からのデータを使用した。

得られた薬動学的パラメーターを使用して、さらに次のパラメーターを計算した。

生物学的半減期

$$t_{1/2} = 0.693 / K_{el} \quad (2)$$

Total plasma clearance

$$CL_P = \text{Dose} / [AUC]_0^\infty \quad (3)$$

$$[AUC]_0^\infty = [AUC]_0^t + C_p^t / K_{el} \quad (4)$$

$[AUC]_0^\infty$: 0 から ∞ 時間までの血清中濃度下の面積

$[AUC]_0^t$: 0 から t 時間までの血清中濃度下の面積

Renal clearance

$$CL_R = E_0^t / [AUC]_0^t \quad (5)$$

E_0^t : 0 から t 時間までに尿中に排泄された薬物量

II. 成績

1. 健康成人志願者 3 名の血清中・尿中濃度

志願者の平均身長は 167.8 cm, 体重 56.7 kg, 体表面積は 1.64 m² であった。血清中濃度は Table 1 に、累積尿中回収率は Table 2 に示した。

血清中濃度では Bioassay 測定値と RIA 測定値はほぼ誤差の範囲内で一致した。測定された最高濃度は 3 例とも Bioassay では 4.5~5.0 $\mu\text{g/ml}$, RIA では 5.0~5.2 $\mu\text{g/ml}$ に達し、6 時間後には 1 $\mu\text{g/ml}$ 以下となった。薬動学的に解析したパラメーターは Table 3 に示した。

Netilmicin の平均血中濃度半減期 ($t_{1/2}$) は、Bioassay では 1.77 時間, RIA では 1.55 時間となった。また、Netilmicin の Renal clearance は Body clearance の

大部分を占め、本剤が腎排泄型であることを示した。

2. 腎機能の程度と血清中・尿中濃度

種々の程度の腎機能を有する入院患者の血清中濃度は Table 1 に、累積尿中回収率は Table 2 に、パラメーターは Table 3 にそれぞれ志願者の成績とともに示した。腎機能が低下するにつれて Netilmicin は血清中に残存し、尿中回収率は減少する傾向がみられた。Table 3 では被験者を志願者の I 群, C_{cr} 60 ml/min 以上の正常、および軽度障害の II 群, C_{cr} が 30~60 ml/min の中等度障害の III 群, C_{cr} が 10~30 ml/min の高度障害の IV 群, C_{cr} 10 ml/min 以下の V 群に分け、これらの個々の症例のパラメーターのほかに Bioassay で測定した各群の平均血清中濃度のパラメーターを求めて、血清中濃度の simulation curve を描き、Fig. 1 に示した。腎機能障害の進展にともなって Netilmicin の腎クリアランスが減少し、そのため血中濃度半減期が延長して C_{cr} 10 ml/min 以下の V 群では 48 時間後にも 1 $\mu\text{g/ml}$ 前後の血清中濃度が残存した。

各症例の C_{cr} と Netilmicin 消失速度定数の相関は、Fig. 2 に示したように、 $K_{el} = 0.0043 \cdot C_{cr} - 0.0006$ の関係がみられ、両者間の相関係数は 0.9730 となり有意な相関関係があるといえる ($P < 0.01$)。

3. Bioassay と RIA 測定値の相関

RIA 測定用 kit を充分量入手できなかったために、Table 1, 2 に示した血清中濃度は 6 症例, 35 検体に、尿中濃度は 3 症例, 9 検体のみ測定を行ない、該当する Bioassay 測定値との相関関係を調べ、それぞれ Fig. 3, 4 に示した。血清中濃度では $y = 0.0776 + 1.053x$ の

Table 3 Pharmacokinetic parameters of netilmicin in the volunteers and patients

Group		Case	Age, Sex	Weight (kg)	Creatinine clearance (ml/min.)	K_a (hr ⁻¹)	K_{el} (hr ⁻¹)	V_d F=1 (L)	$t_{1/2}$ (hr)	Body clearance (ml/min.)	Renal* clearance (ml/min.)
Bioassay	I	A	23M	60	117	2.2	0.528	10.6	1.31	89.2	86.5
		B	24M	58	115	3.5	0.454	10.2	1.53	95.1	84.9
		C	22M	52	105	2.0	0.399	9.4	1.74	65.8	57.3
		Average				3.2	0.392	12.1	1.77	81.4	75.3
	II	D	50 F	48	104		0.741	4.0	0.94	82.0	43.3
		E	26M	50	91		0.455	8.2	1.52	71.9	64.0
		F	50 F	68.5	76		0.372	12.9	1.86	92.8	104.7
		Average					0.506	7.6	1.37	81.7	67.9
	III	G	68 F	39	44	5.5	0.107	11.3	4.08	41.3	—
		H	85M	60	41		0.073	27.6	9.47	37.6	24.5
		Average					0.137	17.2	5.06	33.8	—
	IV	I	40M	62	21		0.099	18.0	6.99	32.4	12.7
	V	J	45 F	38.5	6.8		0.044	14.7	15.64	10.8	3.0
		K	35 F	48	3.1		0.023	19.6	30.81	7.3	—
		L	70 F	43	1.6		0.028	20.0	25.21	9.4	2.0
		Average					0.030	17.7	22.88	9.1	2.6
RIA	I	A	23M	60	117	2.0	0.454	10.6	1.53	76.4	67.8
		B	24M	58	115	3.5	0.430	10.5	1.61	73.5	59.7
		C	22M	52	105	2.6	0.384	9.8	1.80	65.5	70.9
		Average				2.2	0.448	9.9	1.55	71.8	65.8
	II	F	50 F	68.5	76		0.423	8.6	1.64	78.7	—
	III	H	85M	60	41		0.076	32.2	9.18	38.2	—
IV	J	45 F	38.5	6.8		0.029	18.6	23.65	8.6	—	

$$* \frac{A_0 T}{\int_0^T C_p dt}$$

Fig.1 Simulated serum levels of netilmicin in five group classified by C_{cr} (Bioassay)

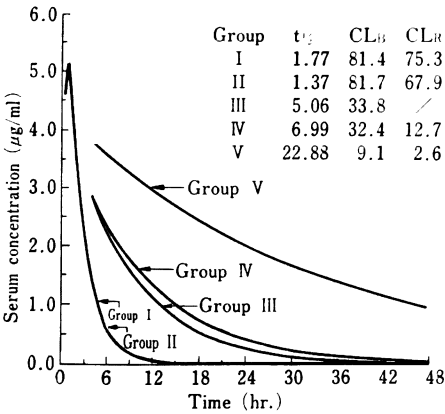


Fig.2 Correlation between elimination constant (K_{el}) of netilmicin and creatinine clearance (C_{cr})

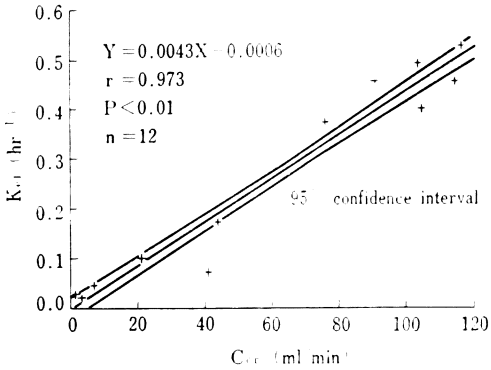


Fig. 3 Correlation of the RIA of netilmicin in serum and urine with the bioassay

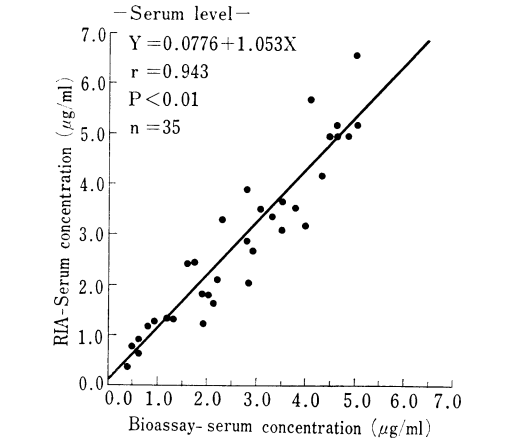
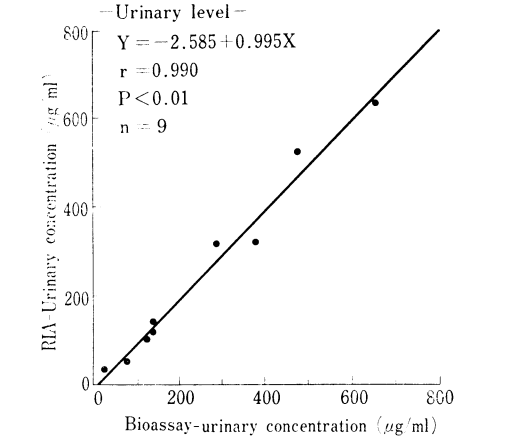


Fig. 4 Correlation of the RIA of netilmicin in serum and urine with the bioassay



関係がみられ、相関係数は 0.943、尿中濃度では $y = -2.585 + 0.995x$ の関係がみられ、相関係数は 0.990 で高い相関がみられた。

III. 考 察

Netilmicin はアミノ糖抗生剤の中では Gentamicin (GM) に近い抗菌力、抗菌スペクトルを有し、GM 耐性菌にも作用し³⁾、腎毒性、聴器毒性が GM より少ない新抗生剤である。

わが国の成績では *in vitro* で 10^8 /ml 接種した際に臨床分離の *S. aureus* の約 80% を 0.39 µg/ml, *Citrobacter* sp. の約 90%, *Klebsiella* の約 75% を 0.78 µg/ml, *E. coli*, *Enterobacter* sp. の約 70%, *P. morganii* の約 60% を 1.56 µg/ml, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* の約 60% を 3.13 µg/ml 以下の濃度でそれぞれ発育阻止する⁴⁾。

一方、私どもが健康成人志願者 3 名に 75 mg を 1 回

筋注した際の平均血清中濃度 (Bioassay) を解析すると 0.39 µg/ml, 0.78 µg/ml, 1.56 µg/ml, 3.12 µg/ml 以上の血清中濃度持続時間は、それぞれ 7.5, 5.7, 3.9, 2.0 時間であった (Table 4)。β-ラクタム系抗生剤に提唱されている SHAH-EAGLE の理論では 1～2 時間わたる MIC を超える有効血清中濃度の山をおよそ 6 時間間隔に反復することを勧めているが⁵⁾、この理論が同じく殺菌性抗生剤であるアミノ糖系抗生剤にも適応されるならば、上述の臨床分離菌に対する Netilmicin の MIC 分布に基づくと、*S. aureus* 感染症の場合には 75mg を 12 時間間隔で充分と思われるが、グラム陰性桿菌感染症の場合には 8～12 時間間隔で筋注した方が有効性が高いと考えられる。また、志願者のパラメーターを用いて計算した 75 mg ずつ 8 時間間隔反復筋注時に到達する最高血清中濃度は 4.9 µg/ml で、GM の中毒濃度とされる 10～12 µg/ml^{6,7)} に達するにはおよそ 5 µg/ml の

Table 4 Peak and sustaining of 0.39, 0.78, 1.56, 3.13 µg/ml or more in the calculated serum levels of netilmicin

Group		T_{max} (hr.)	C_{max} (µg/ml)	>0.39 µg/ml (hr.)	>0.78 µg/ml (hr.)	>1.56 µg/ml (hr.)	>3.13 µg/ml (hr.)
Bioassay	A	0.9	4.6	6.0	4.7	3.3	1.8
	B	0.7	5.5	6.9	5.3	3.7	2.1
	C	1.0	5.6	8.0	6.5	4.7	2.8
	Average	0.7	4.9	7.5	5.7	3.9	2.0
RIA	A	0.7	5.5	7.0	5.5	3.9	2.1
	B	0.9	5.8	7.1	5.5	3.9	2.1
	C	0.9	5.3	8.0	6.5	4.6	2.7
	Average	0.9	5.3	7.2	5.6	4.0	2.3

余猶があり, Netilmicin の腎⁸⁻¹⁰, 聴器毒性が^{10,11}, GM より弱い点も考慮すれば安全性にも問題の少ない使用法と考えられ, 諸外国の臨床例でも 1 日量 7.5mg/kg^{3,12}の大量使用例や長期使用例^{10,12}に腎, 聴器系の副作用がみられる傾向にある。

一方, Netilmicin の血中濃度半減期は腎機能低下につれて延長し, K_{el} と C_{cr} の間には他の研究者¹³⁻¹⁵と同様に高い相関がみられた。このため本剤を安全, かつ有効に腎機能障害患者に使用するには腎機能に応じた使用量の調節が必要である。アミノ糖系抗生剤はβラクタム系抗生剤より有効濃度と中毒濃度が接近している関係から 1 回量がβラクタム剤より少なく, 腎機能障害度に応じて使用間隔を延長すると, 高度障害患者では有効濃度以下の血清中濃度が長期間にわたる恐れがあるため, 使用間隔は腎機能に関係なく一定とし, 腎機能に応じて初回量, 維持量を減量する以下に示す DETTLI の調節法が¹⁶推奨されている。

$$\hat{D} = D \cdot \frac{\hat{K}_{el}}{K_{el}}$$

$$\hat{D}^* = \hat{D} \cdot \frac{1}{1 - e^{-\hat{K}_{el} \cdot \tau}}$$

D : 腎機能正常者の維持量

$\hat{D}$: 腎機能障害者の維持量

$\hat{D}^*$: 腎機能障害患者に τ 時間間隔で使用する際の初回量

K_{el} : 腎機能正常者の消失速度定数

$\hat{K}_{el}$: 腎機能障害患者の消失速度定数

これらの計算は Fig. 2 を用い C_{cr} 100 ml/min の際の消失速度定数を K_{el} とし, 患者の C_{cr} から $\hat{K}_{el}$ を求めて行なうが, 血中濃度半減期が延長した場合には, 数回以上反復注射しないと血清中濃度推移が plateau level に達しない欠点を補うために, 維持量より多目の初回量を用いて, 最初から plateau level を形成する必要がある。そこで C_{cr} 10 ml/min の患者について Fig. 2 に示した相関式から K_{el} を 0.0424 と求め, 分布容積は志願者, 患者の平均値に近い 15.01 とし, DETTLI の計算式から初回量 25 mg, 維持量 7.5 mg を計算し, 最初, 初回量, 次いで維持量を 8 時間間隔で筋注した際と, 初めから維持量を用いた際の血清中濃度推移を simulation した (Fig. 5)。初回量を用いることにより血清中濃度推移は最初から plateau state となったが, 志願者に 75 mg を 8 時間間隔で筋注した際には 6 時間ごとに 3.13 μ g/ml を超えたのに対し, 最高, 最低血清中濃度の幅は狭いが, 最高値でも 1.6 μ g/ml 強で, SHAH-EAGLE の理論を適用するならば, 腎機能正常患者の場合より臨床効果が劣る可能性が示唆された。

Fig. 5 Predicted serum levels of netilmicin in patients with C_{cr} 10 following multiple dosing

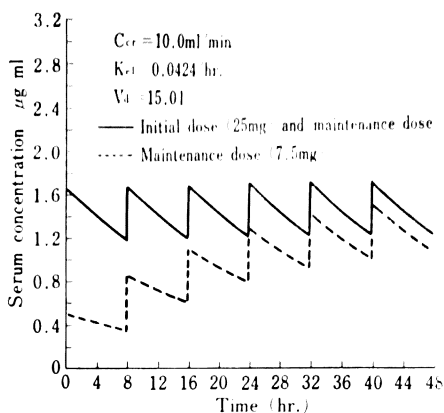
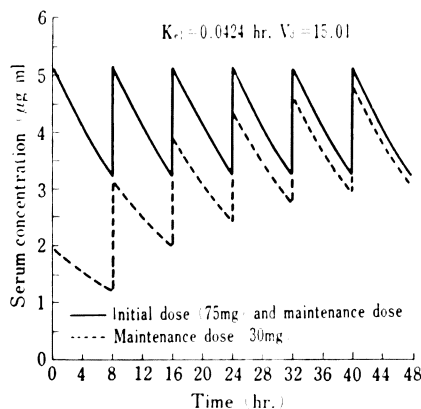


Fig. 6 Predicted serum levels of netilmicin in patients with C_{cr} 10 following multiple dosing every 8 hours

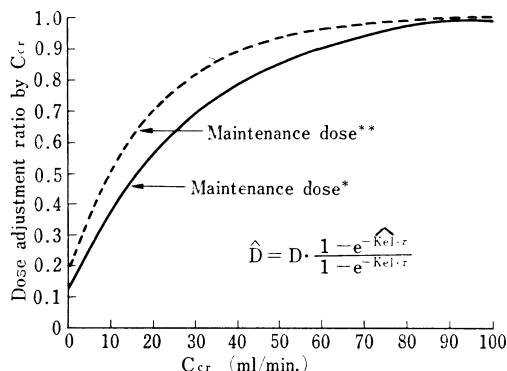


Netilmicin を健康志願者に 75 mg 筋注した際の最高血清中濃度は Bioassay, RIA 測定値ともに 5 μ g/ml 強で, Gentamicin の中毒濃度とされる 10 μ g/ml には, 4 μ g/ml 以上の余猶があるので, 健康者と等しい最高血清中濃度を得るような腎機能障害者に対する使用法を検討した。初回量としては腎機能に無関係に腎機能正常者と同量の 75 mg を用い, 維持量は次式により求めた。

$$\hat{D} = D \cdot \frac{1 - e^{-\hat{K}_{el} \cdot \tau}}{1 - e^{-K_{el} \cdot \tau}}$$

C_{cr} 10 ml/min の患者に対して前と同じ分布容積のもとに, 新しい計算式から求めた維持量の 30 mg を 8 時間間隔で, 初回量に引き続いて筋注した際の血清中濃度推移を simulation して Fig. 6 に示した。最高, 最

Fig. 7 Nomogram for calculation of maintenance dose based on creatinine clearance (C_{cr})



**Maintenance dose based on C_{cr} for 12hourly administration

* Maintenance dose based on C_{cr} for 8hourly administration

Table 5 Dose-interval modifications for netilmicin in the patients with impaired renal function

C_{cr} (ml/min.)	100~60	60~30	30~10	<10
Interval (hr.)	8~12	12~24	24~48	48~96

低血清中濃度はそれぞれおよそ5, および3 μ g/mlで6時間ごとに4.5 μ g/ml以上の血清中濃度となり, 腎機能正常者と同等以上の臨床効果が期待された。新しい計算式はベットサイドで計算するにはやや複雑なため, C_{cr} 100 ml/min の腎機能正常患者の維持量1回量を100%とした際の腎機能障害患者における8時間間隔, ならびに12時間間隔に用うべき維持量の%を求める計算図表を作製し, Fig. 7に示した。

感染部位, 重症度, 起炎菌のMICなどによっては, DETTLIの使用法と今回私どもが提唱した使用法の中間的な維持量を用いる場合もあるはずである。

尿路感染症のような血清中濃度よりは尿中濃度が問題とされる疾患では, アミノ糖系抗生剤の場合でも1回量を腎機能正常者と等しくして, 腎機能に応じて注射間隔を延長する使用法も行なわれ, この場合の注射間隔を血中濃度半減期の4倍として, Fig. 2の K_{el} から血中濃度半減期を求めて計算するとTable 5の間隔が得られた。

Netilmicinの血清中, 尿中濃度のBioassayとRIA法による測定値の比較は全例について実施しえなかったが, 検討した範囲内では双方の測定値は高い相関関係にあり, Netilmicin使用中の血清中濃度をチェックするためのRapid assay法として利用価値は高いと思われた。

文 献

1) 深谷一太: 第26回日本化学療法学会東日本支部

総会新薬シンポジウム。Netilmicin 1979, 11, 東京

- 2) METZLER, C. M.; G. L. ELFRING & A. J. MCEWEN: A User's manual for NONLIN and Associated Programs, Upjohn Co. Kalamazoo, Mich, April 20: 1974
- 3) KLASTERSKY, J.; F. MEUNIER-CARPENTIER, L. COPPENS-KAHAN, D. DANEAU & J. M. PREVOST: Clinical and bacteriological evaluation of netilmicin in gram-negative infections. Antimicrob. Agents & Chemoth. 12: 503~509, 1977
- 4) 三橋 進: 新薬シンポジウム Netilmicin 細菌学的検討。Chemotherapy 28: 627, 1980
- 5) 島田 馨: Cephalothin 大量療法の適応と限界。最新医学 29: 867~887, 1974
- 6) 真下啓明(訳): 抗生物質・化学療法剤。文光堂刊, p.98
- 7) WOLFGANG, S.: Drug Monitoring. John Wiley & Sons. Inc. p.7
- 8) BOWMAN, R. L.; F. J. SILVERBLATT & G. J. KALOYANIDES: Comparison of the nephotoxicity of netilmicin and gentamicin in rats. Antimicrob. Agent & Chemoth. 12: 474~478, 1977
- 9) 齊藤 篤: 新薬シンポジウム Netilmicin 腎毒性。Chemotherapy 28: 628~629, 1980
- 10) LUFT, F. C.: Netilmicin. A review of toxicity in laboratory animals. J. Int. Med. Res. 6: 286~299, 1978
- 11) 秋吉正豊: 新薬シンポジウム Netilmicin 聴器毒性。Chemotherapy 28: 628, 1980
- 12) PANWALKER, A. P.; J. B. MALOW, V. M. ZIMELIS & G. G. JACSON: Netilmicin: Clinical efficacy, tolerance and toxicity. Antimicrob. Agents & Chemoth. 13: 170~176, 1978
- 13) WELLING, P. G.; A. BOUMUELLER, C. C. LAW & P. O. MADSEN: Netilmicin pharmacokinetics after single intravenous doses to elderly male patients. Antimicrob. Agents & Chemoth. 12: 323~334, 1977
- 14) HUMBERT, G.; A. LEROY, J. P. FILLASTER & G. OKSENKENDLER: Pharmacokinetics of netilmicin in the presence of normal or impaired renal function. Antimicrob. Agents & Chemoth. 14: 40~44, 1978
- 15) LUFT, F. C.; D. R. BRANNON, L. L. STEROPES, R. J. COSTELLO, R. S. SLOAN & D. R. MAXWELL: Pharmacokinetics of netilmicin in patients with renal impairment and in patients on dialysis. Antimicrob. Agents & Chemoth. 14: 403~407, 1978
- 16) DETTLI, L.; P. SPRING & S. RYTER: Multiple dose kinetics and drug dosage in patients with kidney disease. Acta Pharm. Toxicol. 29 (Suppl.): 211~224, 1970

PHARMACOKINETICS OF NETILMICIN AFTER SINGLE BY INTRAMUSCULAR INJECTION TO HEALTHY VOLUNTEERS AND PATIENTS WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION

FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTOSHI SUZUKI

Department of Medicine, Suibarago Hospital

HAZIMU TAKEDA

The 2nd Department of Medicine, Niigata University School of Medicine

OSAMU SEKINE and YOSHIMARU USUDA

Department of Medicine, Shinrakuen Hospital

KUNIHIRO SASAHARA

Product Development Laboratories, Sankyo Co., Ltd.

Single 75 mg doses of netilmicin, were administered once intramuscularly to 3 healthy volunteers and 9 hospitalized patients suffering from various degrees of renal disfunction with creatinine clearance (C_{cr}) from 1.6 to 104 ml/min, and netilmicin levels in serum and urine were determined by bioassay, and pharmacokinetic analysis were performed by the one component open model.

The maximum serum level of netilmicin (C_{max}) obtained from the mean serum level in the volunteers was 4.6 μ g/ml, the half life in serum ($t_{1/2}$) was 1.77 hrs, body serum clearance (CL_B) was 81.4 ml/min, and renal clearance (CL_R) was 75.3 ml/min.

The MICs of netilmicin tested clinically isolated pathogenic bacteria in Japan and the duration of the effective levels of netilmicin in serum, which was calculated from the simulated netilmicin serum levels using the pharmacokinetic parameters obtained, were compared. As the result, it was found that the following dosage regimen was established: 75 mg of netilmicin is administered every 12 hrs for the infectious disease with *S. aureus*, and every 8 to 12 hrs for the infectious disease with the gram negative bacilli. Repeated administration of 75 mg of netilmicin in every 8 hrs would not induce any adverse reactions.

As renal function decreased, CL_R was decreased. The mean CL_R and $t_{1/2}$ in 3 patients with a creatinine clearance below 10 ml/min. were 2.0~3.0 ml/min. and 22.9 hrs. respectively. The relationship between the elimination rate constant (K_{el}) and C_{cr} was expressed as $K_{el}=0.0043 C_{cr}-0.0006$. The calculated nomogram of netilmicin for the initial dose and maintenance dose in patients with various degrees of renal insufficiency, when netilmicin is administered every 8 hrs and 12 hrs, was obtained.

Serum levels in 6 subjects and urinary levels in 3 subjects were determined by radioimmunoassays (RIA) as well as by bioassays, and the both were well correlated, the correlation coefficients being 0.943 and 0.990, respectively. It may suggested that RIA method is considered to be a rapid assay method to determine the serum level of netilmicin.