

新アミノ配糖体系抗生剤 HAPA-B に関する研究

斎藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

加藤 康道・石川 清文・小田柿栄之輔・篠原 正英・福原 育夫

北海道大学医学部第二内科

中山 一郎

札幌鉄道病院内科

富沢磨須美

札幌北辰病院内科

佐藤 清

北海道大学医学部附属病院検査部

新アミノ配糖体系抗生剤 HAPA-B の抗菌力を臨床分離株について検討した。*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* では、比較した Gentamicin (GM), Tobramycin (TOB), Amikacin (AMK), Sisomicin (SISO), Astromicin (ASTM) より優れていた。*P. mirabilis*, *M. morgani*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* では、他剤と近似しており、HAPA-B はほぼ中間に位置しているが、 $>100 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性菌は全く認められなかった。

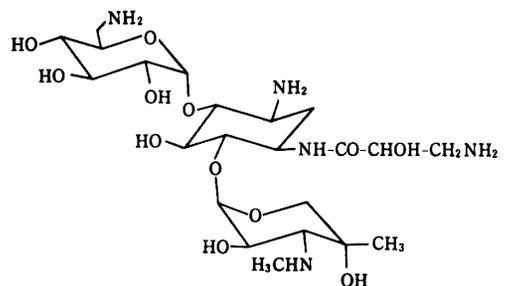
5名の健康成人男子に 200 mg および 300 mg 1 回筋注投与後の体内動態を検討した。Cmax はそれぞれ 10.62, 16.69 $\mu\text{g/ml}$, AUC は 39.05, 62.58 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。また、Tmax はいずれの用量においても約 1 時間、T_{1/2} は約 1.7 時間であった。この 2 用量間には dose response を認めた。8 時間までの尿中排泄率はそれぞれ 72.0, 79.4 % であった。本試験の間に行った CPK も含めた生化学的検査には異常は認めなかった。

16 例の感染症患者に、本剤 200 mg 1 日 2 回筋注投与し、3~8 日間投与で臨床効果を見た。著効 10 例、有効 6 例であった。*E. coli* 7 例、*K. pneumoniae* 3 例を含む 13 例の起炎菌はすべて消失した。副作用、臨床検査値、Audiogram に異常は認められなかった。

HAPA-B は、米国シェリング社によって創製され、東洋醸造株式会社とエッセクス日本㈱で共同開発されたアミノ配糖体系抗生剤である。本剤の化学名は 1-N-[(2S)-3-Amino-2-hydroxypropionyl]-4-O-(6-amino-6-deoxy- α -D-glucopyranosyl)-6-O-[3-deoxy-4-C-methyl-3-(methylamino)- β -L-arabinopyranosyl]-2-deoxystreptamine である。その化学構造は Fig. 1 に示すもので、Gentamicin B の 1 位の NH₂ 基に hydroxyaminopropionyl 基を導入することによって得られている¹⁾。そして構造上の特長としては、アミノ配糖体系抗生剤の不活化酵素の中の AAC(6')-4 により不活化されるが、AAC(6')-1, 3, APH(3'), AAD(2'') 等により不活化は受けにくいことである²⁾。また、AMK の 6' 位の NH₂ 基を修飾するアセチル転移酵素に対しても安定である³⁾。これらのことから、アミノ配糖体系抗生剤の中では耐性菌が少ない薬剤と考えられている。この HAPA-

B について、臨床分離株についての抗菌力、筋注後の体内動態、臨床使用における成績などを検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of HAPA-B



剤の中では耐性菌が少ない薬剤と考えられている。この HAPA-

I. 方 法

1. 抗菌力

北海道大学医学部附属病院検査部で臨床材料より分離された *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *M. morgani*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* の7菌種、各27株について、日本化学療法学会標準法で、HAPA-Bに対する感受性を測定した。接種菌量は 10^8 cfu/ml で、菌接種にはマイクロプランター MIT-P を用いた。なお、対照薬剤として GM, TOB, AMK, SISO, ASTM を用いた。

2. 体内動態

5名の健康成人男子 Volunteer (年齢20~21歳、平均20.2歳、身長165~178cm、平均170.2cm、体重50~75kg、平均64.6kg) に、HAPA-B 200mg および 300mg を cross over で1回筋注投与し、血中濃度および尿中排泄をみた。両試験の間には1週間の wash out の期間をおいた。採血は投与前、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間に行い、採尿は0~2時間、2~4時間、4~6時間、6~8時間に行った。なお、投与前と8時間で、S-GOT, S-GPT, Al-P, LDH, γ -GTP, BUN, S-Cr の検査を行い、投与前、1時間、8時間で本剤は筋注投与ということから CPK の検査を行った。

HAPA-B の濃度測定は、検定菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を用いる薄層平板ディスク法によった。基層用培地には Antibiotic medium 5 (Difco) pH8.0 を用いた。標準曲線は、被験者のプール血清と pH8.0 の phosphate buffer で作製し、それぞれ血清中および尿中濃度測定に使用した。なお、尿はこの buffer を用いて10倍以上に希釈して測定した。血中濃度については one compartment model を用いて、薬動学的解析を行った。

3. 臨床検討

1983年6月より1984年12月までに受診した感染症患者16例について、HAPA-B の臨床効果の検討を行った。症例は急性気管支炎3例、慢性気管支炎1例、急性膀胱炎3例、慢性膀胱炎5例、急性腎盂腎炎4例である。症例の年齢は23~85歳で平均59.1歳と高齢者が多かった。性別は男1名、女15名であった。本剤の投与方法は全例1回200mg 筋注1日2回投与とし、投与期間は3~8日であり、7日間投与が8例と多かった。

効果判定は、細菌学的効果と臨床効果でみた。細菌学的検査は、病巣よりの検体で行った。呼吸器感染症では、喀痰の培養により検出された菌を示したが、起炎菌としない菌のみの場合には normal flora (N. F.) とした。また、治療後喀痰の喀出がなくなったものは (-) とした。尿路感染症では尿中細菌の変動で判定した。細菌学的効果判定は、消失、減少、不変、菌交代とした。なお起炎菌不明の場合の判定は不明とした。臨床効果の判定は自覚症状の

改善度と細菌学的効果なども勘案した総合臨床効果でみて、著効、有効、やや有効、無効の4段階とした。

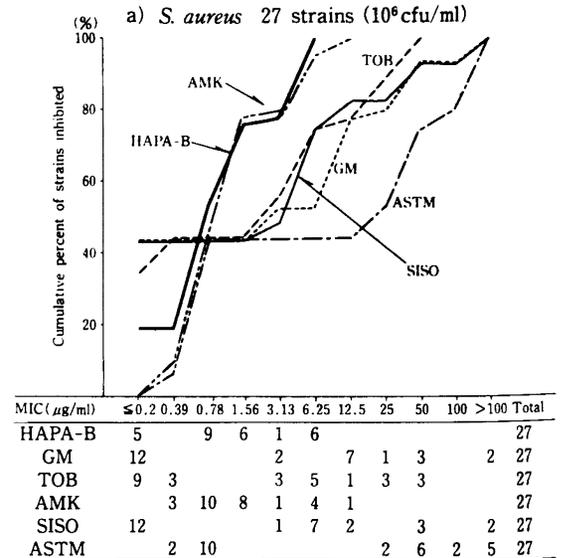
副作用については、本剤使用中の臨床症状を嚴重に観察し、異常所見を見落さないようにした。本剤投与前後に、血液検査(RBC, Hb, Ht, Platelet, WBC)、肝機能検査(S-GOT, S-GPT, Al-P)、腎機能検査(BUN, S-Cr)などの検査を施行した。さらに、可能な症例には Audiogram による聴力検査を行った。

II. 結 果

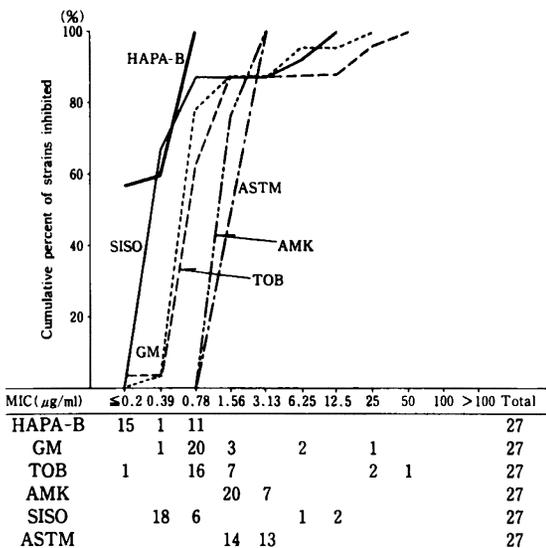
1. 抗菌力

結果は Fig.2 a)~g) に示した。*S. aureus* は全株が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下にあり、AMK に近似し、耐性株がなく他剤より優れた成績であった。*E. coli* は $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、最もよい感受性を示した。*K. pneumoniae* は $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下と、 $3.13\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ の2峰性を示した。GM, TOB, SISO には $>100 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性株がみられたが、HAPA-B, AMK, ASTM にはなかった。ASTM もよい感受性を示したが、1峰性であり、HAPA-B と異なる分布であった。*P. mirabilis* は $0.78\sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布し、他の5剤と近似のものであった。*M. morgani* は $3.13\sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布し、これも他の5剤と近似のものであった。*S. marcescens* は $1.56\sim 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、他剤と近似であったが、ASTM がやや優れた抗菌力を示した。*P. aeruginosa* は $1.56\sim 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、GM, AMK に近似であった。TOB, SISO は $>100 \mu\text{g/ml}$ の株があったが、よい感受性を示した。

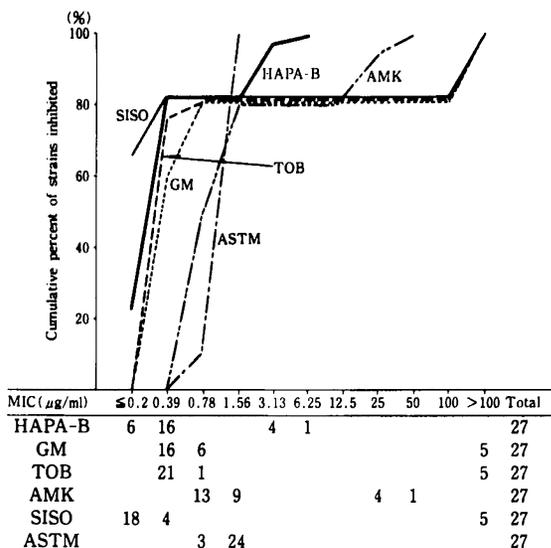
Fig. 2 Sensitivity distributions of clinical isolates to HAPA-B



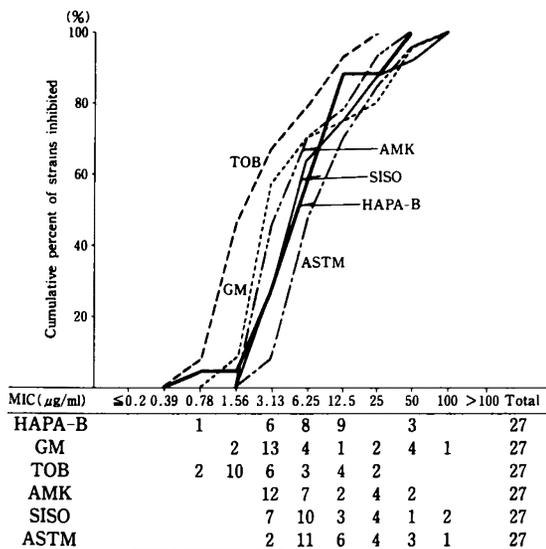
b) *E. coli* 27 strains (10⁶cfu/ml)



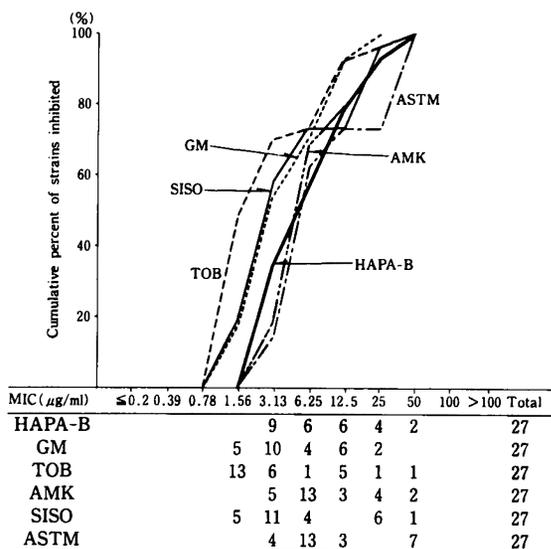
c) *K. pneumoniae* 27 strains (10⁶cfu/ml)



d) *P. mirabilis* 27 strains (10⁶cfu/ml)



e) *M. morgani* 27 strains (10⁶cfu/ml)

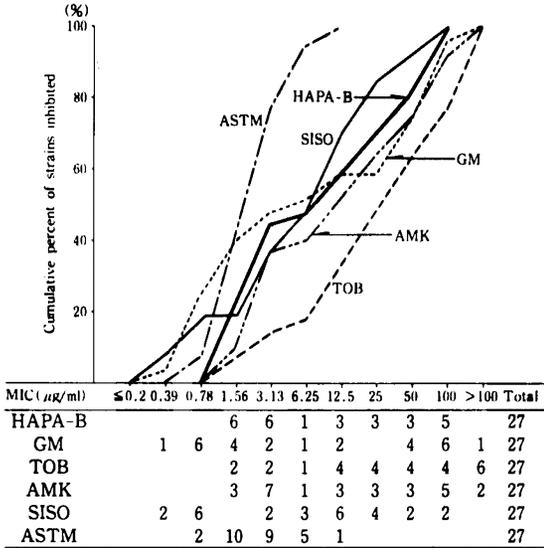


2. 体内動態

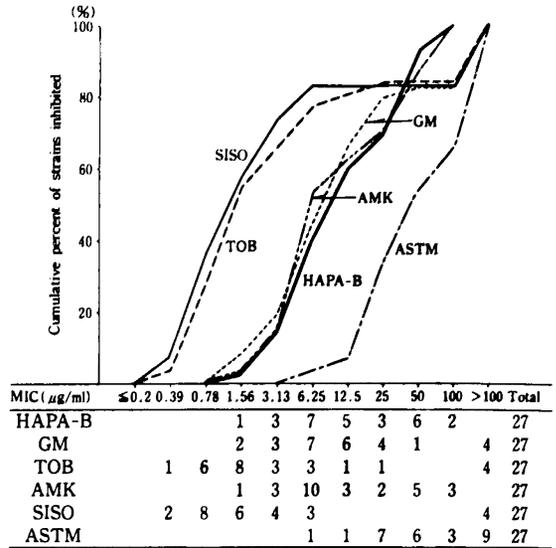
HAPA-B 200 mg および 300 mg 1 回筋注投与後の血中濃度の成績を Table 1 に示した。また両投与量群の血中濃度推移の平均値の比較を Fig. 3 に示した。最高血中濃度は平均値でみると 200 mg 投与後 1 時間で 11.1 μg/ml (7.8~13.4 μg/ml), 300 mg 投与後同じく 1 時間で 16.9 μg/ml (13.7~21.5 μg/ml) であった。個々の成績では、若干バラツキがあり、200 mg では 30 分にあるもの、45 分にあるものが各 1 例あった。300 mg では 45 分にあるものが 2 例あった。個人別の最高血中濃度は 200 mg で 15.5 μg/ml,

300 mg で 21.5 μg/ml を示し、これはいずれも C 例で、体重が 50 kg ともともと軽いものであった。体重が 75 kg の 2 例は、最高血中濃度が 200 mg で 8.2~10.8 μg/ml, 300 mg で 13.7~14.5 μg/ml であり、体重差が明瞭になる成績であった。8 時間後でも 5 例の平均値は 200 mg で 0.81 μg/ml, 300 mg で 1.10 μg/ml を示した。これらの成績より得られた薬動学的パラメーターを Table 2 に示した。5 例の平均値での比較であるが、Vd, Ka, Kel, T_{max}, T_{1/2} は、両投与量でほぼ一致する成績であった。T_{max} は約 1 時間、T_{1/2} は約 1.7 時間であった。C_{max} は

f) *S. marcescens* 27 strains (10⁶cfu/ml)



g) *P. aeruginosa* 27 strains (10⁶cfu/ml)



200 mg で 10.62 μg/ml, 300 mg で 16.69 μg/ml, AUC はそれぞれ 39.05 μg·hr/ml, 62.58 μg·hr/ml で, dose response の認められる成績であった。

尿中排泄については Table 3, 4, Fig. 4 に示した。尿中濃度は 0~2 時間, 2~4 時間に高濃度を示し, 200 mg でそれぞれ 270~1520 μg/ml, 平均 874.0 μg/ml, 104~1160 μg/ml, 平均 714.8 μg/ml であり, 300 mg ではそれぞれ 440~1360 μg/ml, 平均 776.0 μg/ml, 116~1056 μg/ml, 平均 624.4 μg/ml であった。200 mg の方が高い濃度を示したが, これは尿量の影響によるものであった。8 時間までの排泄率では 200 mg で 63.3~78.2%, 平均 72.0%, 300 mg で 70.1~84.7%, 平均 79.4% であった。

本剤投与前後における臨床検査成績を Table 5 に示したが, 異常な変動は認められなかった。特に, 本剤は筋注製剤であるので, 局所筋肉への影響をみるため CPK を測定したが, 特別な変化は認められなかった。

3. 臨床成績

個々の症例についての概要を Table 6 に, 診断別の臨床効果を Table 7 に示した。急性気管支炎 3 例, 慢性気管支炎 1 例は, いずれも有効であった。急性膀胱炎 3 例, 急性腎盂腎炎 4 例は, すべて著効であった。慢性膀胱炎 5 例では著効 3 例, 有効 2 例であり, 全 16 例で, 著効 10 例, 有効 6 例と, すべての症例に効果が認められた。細菌学的効果を Table 8 に示した。起炎菌が判明したものは 13 例であった。E. coli 7 例, K. pneumoniae 3 例, C. freundii, P. aeruginosa 各 1 例, E. coli と K. pneumoniae の混合感染が 1 例であったが, すべて菌消失しており, 著明な効果であった。副作用としては, 臨床的に異常症状が出たもの

はなく, また本剤投与前後の臨床検査成績も Table 9 に示す様に, 異常変動は認められなかった。また, 本剤の投与前後で Audiogram を検査し得た 6 例は, Table 6 に示す様に, そのいずれにも異常変化は認められなかった。

III. 考 案

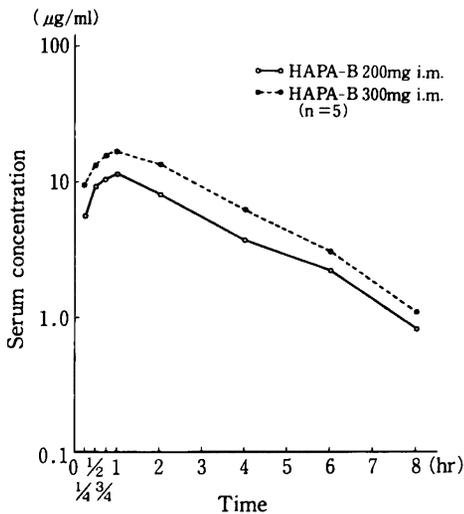
HAPA-B の特長は, アミノ配糖体系抗生剤不活化酵素の影響を受けることが少なく, そのため他剤より耐性菌が少ないことである⁹⁾。臨床分離株に対する抗菌力を他薬剤と比較してみたが, S. aureus, E. coli に対しては最も優れており, K. pneumoniae に対しても優れ, 特に, GM, TOB, SISO にみられた >100 μg/ml の高度耐性菌はなかった。P. mirabilis, M. morgani に対しては, 他剤と近似する成績であった。S. marcescens, P. aeruginosa も他剤と近似し, 一部抗菌力の劣るところもあったが, いずれも他剤にみられた >100 μg/ml の高度耐性菌は認められなかった。これらの成績は本剤の特長を裏付けるものであった。

HAPA-B の体内動態を, 5 名の健康成人男子 Volunteer で, 200 mg および 300 mg 1 回筋注投与で検討した。その薬動学的パラメーターの成績よりみて, Tmax はいずれの用量においても約 1 時間で, Cmax は 200 mg で 10.62 μg/ml, 300 mg で 16.69 μg/ml, AUC はそれぞれ 39.05 μg·hr/ml, 62.58 μg·hr/ml で, dose response の認められる結果であった。T_{1/2} はいずれの用量においても約 1.7 時間であった。尿中へは, 8 時間までに 80% 近い排泄率であった。これらの成績より HAPA-B は他のアミノ配糖体系抗生剤と同様な体内動態を示すものと考えられた。また,

Table 1 Serum concentrations of HAPA-B after single intramuscular administration

	Case	Age	B.L. (cm)	B.W. (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)								
					Before	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{3}{4}$	1	2	4	6	8hr
HAPA-B 200mg	A	21	178	75	—	3.5	7.8	8.2	7.8	6.4	3.8	2.6	0.84
	B	20	171	75	—	3.8	7.2	9.2	10.8	9.6	4.0	2.3	0.88
	C	20	165	50	—	9.2	15.5	14.5	13.4	10.0	4.8	3.1	1.20
	D	20	170	65	—	5.5	7.9	9.8	12.6	7.8	3.8	1.9	0.92
	E	20	167	58	—	6.0	8.3	10.0	11.0	6.0	2.0	1.2	0.20
	Mean	20.2	170.2	64.6	—	5.6	9.3	10.3	11.1	8.0	3.7	2.2	0.81
HAPA-B 300mg	A	21	178	75	—	6.4	9.6	11.0	13.7	11.4	5.8	2.8	1.15
	B	20	171	75	—	7.6	11.0	14.5	13.8	11.5	6.8	2.7	1.10
	C	20	165	50	—	11.5	14.5	18.0	21.5	18.0	8.2	3.6	1.05
	D	20	170	65	—	9.0	14.5	18.0	16.5	14.4	6.1	3.9	1.90
	E	20	167	58	—	12.7	16.5	17.5	19.0	13.8	4.2	2.3	0.30
	Mean	20.2	170.2	64.6	—	9.4	13.2	15.8	16.9	13.8	6.2	3.1	1.10

Fig.3 Comparative serum concentrations of HAPA-B after single intramuscular administrations with 200mg and 300mg



Volunteerの体重差は血中濃度にも影響しており、投与量はむしろ per kg で設定した方がよいであろう。

この試験で、本剤投与前後に被験者の生化学的検査を行ったが、特別な異常所見はなく本剤の忍容性が確認された。本剤は筋注製剤なので特にCPKについても検討を行ったが、本剤の影響と思われる変動は認められなかった。だが、Volunteerが若い学生なので、運動等のためと考えられる

Table 2 Pharmacokinetic parameters of HAPA-B after single intramuscular administrations

Parameter	HAPA-B (mg/man)	
	200 (n=5)	300 (n=5)
Vd (l)	12.74	11.65
Ka (1/hr)	2.13	1.82
Kel (1/hr)	0.40	0.41
Tmax (hr)	0.97	1.06
Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	10.62	16.69
T $\frac{1}{2}$ (hr)	1.73	1.68
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	39.05	62.58
mean dosage (mg/kg)	3.10	4.64
mean body weight (kg)	64.6	

高値を示したものもいたが、本試験の間での変化はなく、1回筋注投与による局所変化はないものと考えた。

内科的感染症 16例について、本剤 200mg 1日2回筋注投与で、3~8日間の使用で臨床効果の検討を行い、呼吸器感染症、尿路感染症のいずれにも良好な成績が得られた。また、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *P. aeruginosa* などの起炎菌も消失し、細菌学的にも良好な結果であった。臨床的副作用は1例もなく、臨床検査成績、Audiogramに

Table 3 Urinary excretion of HAPA-B after single 200mg intramuscular administration

		0~2 hr	2~4 hr	4~6 hr	6~8 hr	0~8 hr
A	Volume (ml) Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	125 560	55 770	80 290	90 84	
	Recovery (mg)	70.0	42.35	23.2	7.56	143.11
	%	35.0	21.2	11.6	3.8	71.6
B	Volume (ml) Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	50 1,520	60 760	90 230	75 100.7	
	Recovery (mg)	76.0	45.6	20.7	7.55	149.85
	%	38.0	22.8	10.4	3.8	74.9
C	Volume (ml) Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	65 740	55 780	125 220	120 68	
	Recovery (mg)	48.1	42.9	27.5	8.16	126.66
	%	24.1	21.9	13.8	4.1	63.3
D	Volume (ml) Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	55 1,280	35 1160	65 285	95 150	
	Recovery (mg)	70.4	40.6	18.53	14.25	143.78
	%	35.2	20.3	9.3	7.1	71.9
E	Volume (ml) Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	325 270	350 104	275 77	270 41	
	Recovery (mg)	87.75	36.4	21.18	11.07	156.4
	%	43.9	18.2	10.6	5.5	78.2
Mean	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	874.0	714.8	220.4	88.74	
	Recovery (mg)	70.45	41.57	22.22	9.72	143.96
	%	35.2	20.9	11.1	4.9	72.0

Table 4 Urinary excretion of HAPA-B after single 300mg intramuscular administration

		0~2 hr	2~4 hr	4~6 hr	6~8 hr	0~8 hr
A	Volume (ml) Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	280 440	210 370	160 250	70 135	
	Recovery (mg)	123.2	77.7	40.0	9.45	250.35
	%	41.1	25.9	13.3	3.2	83.5
B	Volume (ml) Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	95 1,360	85 880	95 308	60 165	
	Recovery (mg)	129.2	74.8	29.26	9.9	243.16
	%	43.1	24.9	9.8	3.3	81.1
C	Volume (ml) Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	160 840	100 700	155 195	170 115	
	Recovery (mg)	134.4	70.0	30.23	19.55	254.18
	%	44.8	23.3	10.1	6.5	84.7
D	Volume (ml) Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	80 800	80 1056	125 290	150 170	
	Recovery (mg)	64.0	84.48	36.25	25.5	210.23
	%	21.3	28.2	12.1	8.5	70.1
E	Volume (ml) Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	295 440	530 116	195 170	235 38	
	Recovery (mg)	129.8	61.48	33.15	8.93	233.36
	%	43.3	20.5	11.1	3.0	77.8
Mean	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	776.0	624.4	242.6	124.6	
	Recovery (mg)	116.12	73.69	33.78	14.67	238.26
	%	38.7	24.6	11.3	4.9	79.4

Table 5 Laboratory findings of 5 healthy volunteers before and after HAPA-B intramuscular administration

Volunteers		S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P (KAU)	LDH (U)	γ -GTP (mU/ml)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CPK (mU/ml)		
HAPA-B 200mg	A	Before	26	26	9.5	333	18.1	14.4	0.7	95	
		1hr								88	
	B	Before	34	29	7.3	313	8.8	13.0	0.7	106	
		1hr								101	
	C	Before	16	7	6.7	258	3.6	13.5	0.7	42	
		1hr								37	
	D	Before	32	36	9.5	398	10.4	13.1	0.7	82	
		1hr								75	
	E	Before	23	10	10.6	370	3.0	11.9	0.7	1,145	
		1hr								1,144	
	HAPA-B 300mg	A	Before	27	25	12.8	412	13.1	15.5	0.7	52
			1hr								53
		B	Before	35	34	7.2	302	7.2	12.8	0.7	135
			1hr								131
		C	Before	33	11	6.3	387	3.0	11.2	0.7	1,540
1hr										1,519	
D		Before	33	37	10.2	310	8.6	11.8	0.7	50	
		1hr								56	
E		Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290	
		1hr								263	
E		Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290	
		1hr								263	
E		Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290	
		1hr								263	
E		Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290	
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		
E	Before	27	10	9.9	405	3.7	15.0	0.7	290		
	1hr								263		

Table 6 Clinical effects of HAPA-B

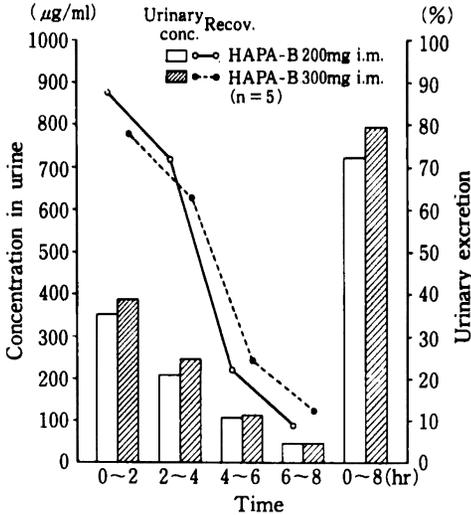
Case No.	Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Bacteriology		Bacteriological effect	Treatment		Clinical effect	Side effect (Audiogram)
					Before	After		Daily dose (mg × times)	Duration (days)		
1	85	F 45	Acute bronchitis	Cholelithiasis Chronic pancreatitis Hypertension	N.F.	-	Unknown	200 × 2	7	Good	- (-)
2	45	F 55	Acute bronchitis	-	N.F.	-	Unknown	200 × 2	6	Good	-
3	23	M 54	Acute bronchitis	-	N.F.	-	Unknown	200 × 2	5	Good	-
4	75	F 44	Chronic bronchitis	-	<i>K. pneumoniae</i>	-	Eradicated	200 × 2	7	Good	-
5	54	F 62	Acute cystitis	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> 10 ⁶	-	Eradicated	200 × 2	4	Excellent	-
6	60	F 61	Acute cystitis	TIA	<i>E. coli</i> 10 ⁶	-	Eradicated	200 × 2	3	Excellent	-
7	41	F 56.5	Acute cystitis	-	<i>E. coli</i> 10 ⁵	-	Eradicated	200 × 2	3	Excellent	-
8	81	F 49	Chronic cystitis	Hypertension	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷	-	Eradicated	200 × 2	5	Excellent	- (-)
9	60	F 71	Chronic cystitis	Diabetes mellitus Hypertension Cerebral thrombosis	<i>E. coli</i> 10 ⁶	-	Eradicated	200 × 2	7	Good	- (-)

N.F.: Normal flora

Table 6 (Continued)

Case No. Name	Age Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Bacteriology		Bacteriological effect	Treatment		Clinical effect	Side effect (Audiogram)
					Before	After		Daily dose (mg × times)	Duration (days)		
10 T.M.	73 F	67	Chronic cystitis	Diabetes mellitus Hypertension	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁷	—	Eradicated	200 × 2	7	Good	— (—)
11 T.S.	71 F	66	Chronic cystitis	Hypertension Cerebral arteriosclerosis	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> 10 ⁵	—	Eradicated	200 × 2	7	Excellent	— (—)
12 T.T.	65 F	41	Chronic cystitis	Diabetes mellitus Hypertension	<i>C. freundii</i> 10 ⁶	—	Eradicated	200 × 2	7	Excellent	— (—)
13 W.O.	53 F	61	Acute pyelonephritis	—	<i>E. coli</i> 10 ⁷	—	Eradicated	200 × 2	8	Excellent	—
14 M.S.	59 F	66.5	Acute pyelonephritis	—	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁵	—	Eradicated	200 × 2	7	Excellent	—
15 A.G.	57 F	48	Acute pyelonephritis	—	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	Eradicated	200 × 2	8	Excellent	—
16 M.Y.	43 F	51	Acute pyelonephritis	—	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	Eradicated	200 × 2	7	Excellent	—

Fig.4 Comparative urinary excretions of HAPA-B after single intramuscular administrations with 200mg and 300mg



biological properties of 1-N-(S-4-amino-2-hydroxybutyryl)gentamicin B and 1-N-(S-3-amino-2-hydroxypropionyl)gentamicin B. *J. Antibiotics* 31 : 681~687, 1978

- 2) 第31回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム, HAPA-B, 1984
- 3) MOROHOSHI, T. ; M. TORIYA, S. YOKOYAMA, K. FUJIMOTO, K. HAYANO, S. GOTO & A. TSUJI : The acetylation of 6'-amino group of amikacin by a new enzyme prepared from *Serratia* sp.. *J. Antibiotics* 37 : 1687~1691, 1984
- 4) 日本化学療法学会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 28 : 324~341, 1980
- 5) 三橋 進, 伊予部志津子, 岡本了一, 山路真也 : 各種抗生物質の今後の発展 3. アミノグリコシッド. *日本臨牀* 42 : 540~546, 1984

Table 7 Overall clinical effects of HAPA-B

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
Acute bronchitis	3		3		
Chronic bronchitis	1		1		
Acute cystitis	3	3			
Chronic cystitis	5	3	2		
Acute pyelonephritis	4	4			
Total	16 (100%)	10 (62.5%)	6 (37.5%)		

Table 8 Summary of bacteriological response

Organisms	No. of strains	Eradicated	Exchanged	Unchanged	Unknown
<i>E. coli</i>	7	7			
<i>K. pneumoniae</i>	3	3			
<i>C. freundii</i>	1	1			
<i>P. aeruginosa</i>	1	1			
<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1	1			
Total	13 (100%)	13 (100%)			

Table 9 Laboratory finding

Case No.	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet (10 ⁴ /mm ³)	WBC (10 ³ /mm ³)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P (KA)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	
1	Before	423	12.7	37.9	31.5	9.1	13	7	8.5	16.5	1.0
	After	414	12.7	37.3	25.5	6.7	13	10	8.7	21.9	1.1
2	Before	475	14.2	43.5	18.5	9.2	16	11	144*	10.4	0.9
	After	481	14.4	43.6	17.6	6.9	17	14	152*	11.0	1.0
3	Before	461	14.8	40.5	15.5	9.1	16	12	168*	13.1	1.0
	After	466	14.5	40.8	17.2	6.7	18	14	156*	12.5	0.9
4	Before	437	13.6	41.0	15.5	10.1	15	12	171*	14.9	1.0
	After	460	14.0	42.0	18.0	7.5	22	26	201*	14.5	1.0
5	Before	495	15.0	42.7	18.0	8.1	28	26	245*	13.9	1.0
	After	506	15.1	42.8	16.7	6.7	21	24	206*	12.5	0.9
6	Before	419	13.5	39.0	15.9	7.9	18	25	229*	13.3	0.8
	After	427	13.8	40.1	18.5	6.6	19	24	202*	12.0	0.8
7	Before	480	14.7	41.6	16.9	8.0	22	15	137*	10.1	0.8
	After	491	14.8	41.8	21.0	6.7	18	17	142*	11.0	0.8
8	Before	376	11.9	35.9	24.0	4.5	35	44	25.1	12.2	0.7
	After	385	12.3	37.4	23.9	4.8	14	28	20.7	13.4	0.7
9	Before	339	10.5	30.9	28.0	6.1	9	11	4.8	24.2	1.4
	After	342	10.7	31.4	27.8	4.9	9	12	5.3	24.5	1.5
10	Before	358	10.1	29.7	5.1	2.8	20	11	8.5	19.5	1.2
	After	349	10.2	29.4	4.2	2.7	22	18	7.6	18.5	1.0
11	Before	382	11.8	34.0	15.6	4.6	13	9	5.1	20.3	0.8
	After	442	13.5	39.4		5.5	13	9	4.5	15.9	0.9
12	Before	379	12.2	34.7	15.4	4.5	30	33	9.8	16.6	0.9
	After	396	12.9	36.2	14.8	5.0	30	31	11.0	22.2	0.8
13	Before	438	14.1	40.5	15.8	14.1	19	19	190*	12.5	1.0
	After	445	14.5	41.2	17.7	8.0	14	16	215*	11.0	0.8
14	Before	424	14.0	41.0	19.0	10.7	20	15	165*	14.3	1.2
	After	450	14.2	41.5	15.6	6.6	21	17	172*	12.5	1.0
15	Before	450	15.1	42.0	15.8	10.6	20	13	194*	11.4	1.0
	After	459	15.0	42.2	18.0	7.2	27	20	186*	11.0	0.9
16	Before	390	12.8	36.5	27.8	11.1	12	8	158*	12.7	0.9
	After	418	13.2	39.0	19.5	6.4	13	10	162*	11.5	0.9

* : IU/l

STUDIES ON HAPA-B, A NEW AMINOGLYCOSIDE

AKIRA SAITO

College of Medical Technology, Hokkaido University

YASUMICHI KATO, KIYOFUMI ISHIKAWA, EINOSUKE ODAGAKI,

MASAHIDE SHINOHARA and IKUO FUKUHARA

The Second Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Hokkaido University

ICHIRO NAKAYAMA

Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital

MASUMI TOMIZAWA

Department of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital

KIYOSHI SATO

Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

The antibacterial activity of HAPA-B, a new aminoglycoside, was tested against each 27 clinical isolates of 7 species, using plate dilution method with inoculum size of 10^8 cells/ml. The MIC values of HAPA-B were obtained at 0.2~6.25 $\mu\text{g/ml}$ for *S. aureus*, 0.2~0.78 for *E. coli*, 0.2~6.25 for *K. pneumoniae*, 0.78~50 for *P. mirabilis*, 3.13~50 for *M. morgani*, 1.56~100 for *S. marcescens* and 1.56~100 for *P. aeruginosa*. No strains whose MICs of HAPA-B were higher than 100 $\mu\text{g/ml}$ were observed.

The pharmacokinetic study of HAPA-B was conducted in 5 healthy male volunteers after single intramuscular 200 mg and 300 mg administration. C_{max} s were 10.62 $\mu\text{g/ml}$ at 200 mg dose and 16.69 $\mu\text{g/ml}$ at 300 mg dose, respectively and AUCs were 39.05 and 62.58 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, respectively. It was found to be dose response between two injected doses. T_{max} was around one hour and $T_{1/2}$ was 1.7 hour. The urinary recovery rates were 72.0 % of 200 mg dose and 79.4 % of 300 mg dose during 8 hours, respectively. The tolerance following administration of HAPA-B was good.

Sixteen cases with bacterial infections were treated with HAPA-B of 200 mg b. i. d. for 3~8 days. Ten cases were excellent response and six were good. Bacteriological responses were also favorable that all pathogens were eradicated.

No side effects, no laboratory abnormalities including no abnormal audiogram were observed.