

HBK の臨床第一相試験

山本 敬・小山 優・中川 圭一
東京共済病院内科

健康成人男子志願者延べ 35 名に, 新アミノ配糖体系抗生物質 HBK を, 筋注 (1, 1.5, 2 mg/kg, 100 mg/man) および点滴静注 (75 mg/man, 100 mg/man (60 min.), 75 mg/man (30 min.)) で単回, もしくは連続投与し, HBK の忍容性および吸収・排泄を検討した。

1. 自覚症状, 理学的検査, 一般血液検査, 血清生化学検査, 尿検査等の忍容性に関する検討において, HBK に起因すると考えられる重大な異常所見は認められなかった。臨床検査成績のうち, 投与終了 1 日後に顆粒円柱が陽性になった例があり, 薬剤投与との因果関係は明らかではないが, 今後の臨床試験においてこの点について注意する必要があると考えられた。また, 聴力に変動を来たした例はまったくみられなかった。

2. HBK は, 筋注, 点滴静注のいずれの投与方法でも投与量と血中濃度に用量依存性が認められ, 最高血中濃度は筋注で 3.75 (1 mg/kg 投与)~5.49 (2 mg/kg 投与) $\mu\text{g/ml}$, 点滴静注では 6.76 (75 mg/man, 30 分点滴)~7.56 (100 mg/man, 60 分点滴) $\mu\text{g/ml}$ であった。その血中半減期は筋注で, 1.5~3 時間, 点滴静注で 2~3 時間であった。連日投与における血中濃度推移からは, 筋注, 点滴静注ともに蓄積傾向は認められなかった。

3. HBK は, 投与 24 時間までに筋注で 60~70%, 点滴静注で 70~85% が尿中に排泄され, 他のアミノ配糖体系抗生物質と同等の成績と考えられた。

HBK は微生物化学研究所の梅沢浜夫博士らによって新たに合成され, 明治製菓(株)で開発されたアミノ配糖体抗生物質であり, Fig.1 のような構造を示す。本剤は, グラム陽性菌, グラム陰性菌に広く抗菌作用を示し, GM, TOB, DKB, AMK 等の耐性菌の一部にも強い抗菌力を有する^{1),2)}。

HBK は, 動物を使った各種毒性試験において, 従来のアミノ配糖体系抗生物質と同等の安全性が確認されている²⁾。これを踏まえて今回, われわれは本剤の臨床試験の第一段階として, 健康成人男子志願者における忍容性と体内動態について検討した。

性と体内動態について検討した。

I. 試験方法

1. 被験者

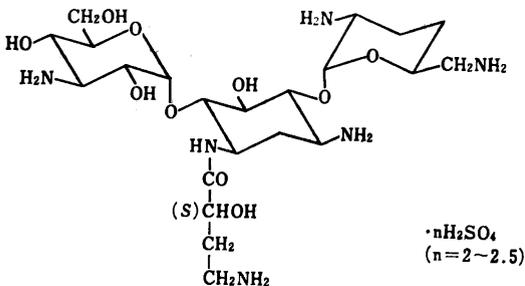
健康診断により適格と判断され, 試験に先立ち試験内容について十分な説明を行ない, 同意を得た健康成人男子志願者延べ 38 名を被験者とした。被験者の年齢は 25~49 歳 (平均 40.0 歳), 体重は 53~88 kg (平均 64.0 kg), 身長は 158~181 cm (平均 166.6 cm) であった (Table 1)。

2. 投与量・投与方法

被験者は Table 1 に示した 14 群に分け, 筋注 8 step, 点滴静注 5 step の計 13 step を各 step 2~3 名で検討した。group 1, 2 は, それぞれ筋注の step 1 と 3, step 2 と 4 で重複して被験者となった。また, group 10 も点滴静注の step 1 と 5 で重複して被験者となった。

投与量は, 筋注の step 1~5 までは, 1.0 mg/kg, 1.5 mg/kg, 2.0 mg/kg の単回投与, 1.0 mg/kg の 1 日 2 回投与および 1.0 mg/kg の 1 日 2 回 5 日間連続投与について検討した。筋注の step 6~8 では, 1 回 100 mg/man で 1 日 1 回 5 日間投与, 1 日 2 回投与, 1 日 2 回 5 日間投与を検討した。また, step 6 では対照に DKB をおいた。点滴静注では, 75 mg/man, 100 mg/man の 60 分での単回投与, 75 mg/man の 30 分での単回投与, 75 mg/man, 100 mg/man の 60 分点滴 1 日 2 回 5 日間連続

Fig.1 Chemical structure of HBK



6-O-(3-Amino-3-deoxy- α -D-glucopyranosyl)-4-O-(2,6-diamino-2,3,4,6-tetra-deoxy- α -D-erythro-hexopyranosyl)-1-N-[(S)-4-amino-2-hydroxybutyryl]-2-deoxy-D-streptamine sulfate

$\cdot n\text{H}_2\text{SO}_4$
($n=2-2.5$)

Table 1 Dose of HBK and volunteers

Group	Route-Step	Dose	Age (yrs.)	Weight (kg)	Height (cm)
1*	IM-1	1 mg/kg × 1 / day	45	75	171
			42	62	165
2**	IM-2	1.5mg / kg × 1 / day	41	60	163
			44	67	165
3*	IM-3	1 mg / kg × 2 / day	45	75	171
			42	62	165
4**	IM-4	2 mg / kg × 1 / day	41	60	163
			47	70	165
			44	67	165
5	IM-5	1 mg / kg × 2 / day × 5 days	43	59	165
			44	59	162
			44	55	163
6	IM-6	100mg/man × 1 / day × 5 days	25	63	170
			37	57	164
			43	62	165
7	IM-6 (DKB)	100mg/man × 1 / day × 5 days	26	65	163
			38	65	165
			41	62	165
8	IM-7	100mg / man × 2 / day	42	53	158
			46	69	178
9	IM-8	100mg/man × 2 / day × 5 days	31	71	173
			39	56	163
			42	72	167
10***	DI-1	75mg / man × 1 / day (60 min.)	32	68	166
			44	59	163
			34	53	169
11	DI-2	100mg / man × 1 / day (60 min.)	40	67	169
			35	76	172
			49	60	160
12	DI-3	75mg / man × 2 / day × 5 days (60 min.)	41	70	181
			48	54	166
			32	88	167
13	DI-4	100mg/man × 2 / day × 5 days (60 min.)	47	66	169
			41	57	163
			36	64	171
14***	DI-5	75mg / man × 1 / day (30 min.)	32	68	166
			44	59	163
			34	53	169

* Group 1, 3 = same volunteers

** Group 2, 4 = same volunteers

*** Group 10, 14 = same volunteers

Group 7 : administrated DKB

Table 2 Examination items

Physical examination	Blood pressure, pulse, respiratory rate, body temperature, electrocardiogram
Haematology	RBC, WBC, differential WBC, Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, platelet, reiculocyte, ERS, prothrombin time ¹⁾
Biochemistry	GOT, GPT, LDH, Al-p, γ -GTP, Creatinine, BUN, glucose, total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin, total cholesterol, total protein, A/G ratio, Coomb's test, Na, K, Cl, Ca, CHE
Renal function test	Ccr.
Urology	Appearance, protein, glucose, urobilinogen, acetone body, pH, specific gravity, sediment, γ -GTP, bilirubin, OSMO ²⁾ , lysozyme ²⁾ , NAG ²⁾
Audiometry	Audiogram

1) : DI administration only
 2) : IM step 6,7,8 and DI administration only

Fig. 2 Schedule for examination of HBK (Single intramuscular administration)

Time	a.m. 8 9 10 11 12	p.m. 1 2 3 4 5 6 7 8 9	a.m. #
Administration			
Blood sampling	• 15 • 30	• • • • •	• •
Urin sampling		• • • • •	• •
Serum levels	• 15 • 30	• • • • •	• •
Urinary levels	• • • • •	• • • • •	• •
Physiological function tests	• • • • •	• • • • •	• •
Laboratory tests	•		•

Fig. 3 Schedule for examination of HBK (Single intravenous drip infusion administration)

Time	a.m. 8 9 10 11 12	p.m. 1 2 3 4 5 6 7 8 9	a.m. 9
Administration	•		
Blood sampling	• 15 • 30	• • • • •	• •
Urin sampling		• • • • •	• •
Serum levels	• 15 • 30	• • • • •	• •
Urinary levels	• • • • •	• • • • •	• •
Physiological function tests	• • • • •	• • • • •	• •
Laboratory tests	•		•

投与について検討した。

薬剤は、筋注ではいずれも 50 mg (力価) のバイアルを使用し、1 バイアルを 1 ml の生理食塩水に溶解して使用した。点滴静注では、75 mg (力価)/1 ml および 100 mg (力価)/2 ml のアンプルの全量を、250 ml の生理食塩水のボトルに加えて使用した。

3. 検査項目ならびに試験スケジュール

検査項目を Table 2 に、代表的な試験スケジュールを Fig. 2, Fig. 3 に示した。

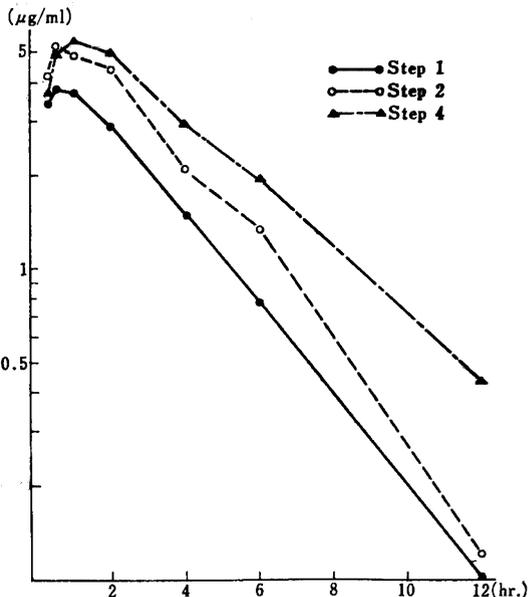
4. 血中・尿中濃度測定

試験スケジュールにしたがい、採血、採尿を行ない HBK の濃度を測定した。血液検体については遠沈後モ

ニ・トロール I と 0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 8.0) の 1 : 1 (容量比) 混合液で、尿検体については 0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 8.0) で希釈してから Mycin Assay Agar (pH 7.8) を用いて Bioassay を行なった。検定菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用い、カップ法により行なった。

点滴静注では、EIA および HPLC による測定も合わせて検討した。

Fig. 4 Serum level of HBK (Step IM-1, 2, 4)



Step	Dose	Mean \pm S.D. (μ g/ml)						
		1/4 hr	1/2	1	2	4	6	12
1	1mg/kg	3.37 ± 0.46	3.75 ± 0.49	3.72 ± 0.90	2.88 ± 0.11	1.48 ± 0.04	0.70 ± 0.01	0.09 ± 0.09
2	1.5mg/kg	4.15 ± 0.30	5.09 ± 0.15	4.81 ± 0.14	4.33 ± 0.17	2.06 ± 0.02	1.33 ± 0.23	0.12 ± 0.12
4	2mg/kg	3.78 ± 0.21	4.89 ± 0.17	5.49 ± 0.41	4.96 ± 0.24	2.97 ± 0.14	1.56 ± 0.03	0.44 ± 0.02

Table 3 Pharmacokinetic parameters of HBK (Step IM-1, 2, 4)

Step	Dose	Ka (hr ⁻¹)	Kel (hr ⁻¹)	Vd (l/kg)	T _{1/2} (hr)	Mean ± S.D.
						AUC (hr·μg/ml)
1	1 mg/kg	5.04 ±1.64	0.32 ±0.01	0.20 ±0.00	2.15 ±0.06	15.2 ± 0.1
2	1.5mg/kg	4.49 ±0.89	0.28 ±0.02	0.24 ±0.01	2.48 ±0.20	22.8 ± 1.2
4	2 mg/kg	3.06 ±0.26	0.23 ±0.01	0.29 ±0.01	3.04 ±0.10	30.4 ± 0.5

Table 4 Urinary excretion of HBK (Step IM-1, 2, 4)

Step	Dose		Mean ± S.D.				
			0~2 hr	2~4	4~6	6~12	12~24
1	1 mg/kg	Urinary levels (μg/ml)	73.8 ± 58.7	91.4 ± 0.9	50.8 ± 8.1	14.9 ± 3.3	7.5 ± 0.9
		Cumulative recovery (%)	30.7 ± 6.8	45.4 ± 6.2	53.8 ± 5.9	62.5 ± 3.5	68.3 ± 2.1
2	1.5mg/kg	Urinary levels (μg/ml)	210.9 ± 21.1	153.3 ± 3.4	76.9 ± 21.2	30.4 ± 4.9	3.4 ± 1.9
		Cumulative recovery (%)	32.5 ± 1.3	49.4 ± 1.9	57.6 ± 1.8	66.7 ± 0.2	68.7 ± 0.4
4	2 mg/kg	Urinary levels (μg/ml)	180.2 ± 20.7	240.5 ± 74.4	146.2 ± 35.9	40.6 ± 15.7	5.2 ± 3.2
		Cumulative recovery (%)	25.0 ± 3.4	46.3 ± 2.8	56.3 ± 4.6	65.1 ± 3.0	67.2 ± 2.6

血清中濃度の薬動学的解析は筋注の場合には、one compartment model、点滴静注の場合には、two compartment model に従い、各パラメーターを算出した。

II. 成績

1. 忍容性

自覚症状、他覚的所見については、点滴静注のstep 4で、1名の被験者が投与初日と2日目に、“頭がボーとする感じ”を薬剤投与後に訴えたこと以外、明らかな異常は、認められなかった。この訴えも、3日目以降には消失した。

臨床検査成績については、筋注、点滴静注のいずれにおいても、本剤によると考えられる明らかな異常は認められなかった。筋注のstep 8において投与終了1日後の尿沈渣で、顆粒円柱が陽性になった例を2例に認めた。

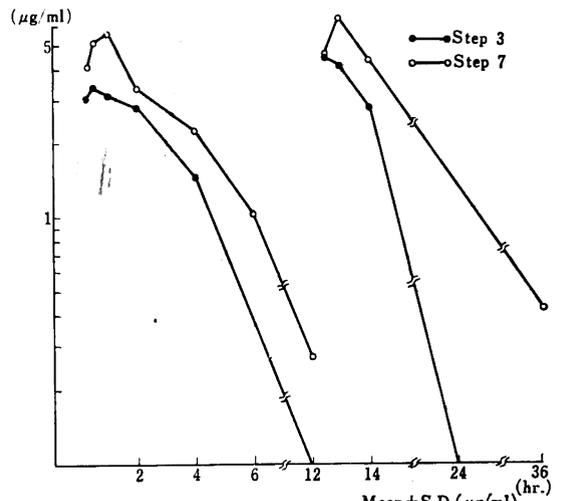
投与前後の聴力検査では、特に異常は認められなかった。

2. 血中濃度・尿中排泄

1) 筋注・単回投与 (step 1, 2, 4)

step 1, 2 および 4 において、Fig. 4 に示すように、投与量が 1.0 mg/kg、1.5 mg/kg、2.0 mg/kg と増加する

Fig. 5 Serum level of HBK (Step IM 3, 7)



Step	Dose	1/2 hr	1	2	4	6	12	12 1/2	13	14	24	36
3	1mg/kg	3.02 ±0.04	3.38 ±0.11	3.13 ±0.04	2.78 ±0.18	1.46 ±0.06	0.00 ±0.00	4.45 ±0.05	4.08 ±0.07	2.81 ±0.05	0.00 ±0.00	
7	100mg/man	4.04 ±1.28	5.01 ±1.65	5.59 ±1.36	3.34 ±0.59	2.22 ±0.72	1.03 ±0.50	0.27 ±0.08	4.72 ±3.17	6.33 ±1.20	4.37 ±0.07	0.42 ±0.06

Table 5 Urinary excretion of HBK (Step IM-3,7)

Step	Dose		Mean ± S.D.						
			0~2 hr	2~4	4~6	6~12	12~14	14~24	24~36
3	1 mg/kg × 2/day	Urinary levels (μg/ml)	137.0 ± 26.2	90.2 ± 20.8	47.8 ± 23.5	9.2 ± 1.0	12.1 ± 25.4	29.9 ± 11.1	—
		Cumulative recovery (%)	34.0 ± 3.0	56.8 ± 3.6	66.5 ± 4.2	73.7 ± 3.7	55.0 ± 4.5	71.0 ± 1.2	—
7	100mg/man × 2/day	Urinary levels (μg/ml)	190.0 ± 169.1	76.7 ± 65.7	48.8 ± 42.4	29.6 ± 32.4	342.8 ± 199.8	114.6 ± 111.1	9.8 ± 8.2
		Cumulative recovery (%)	33.7 ± 5.8	50.7 ± 11.5	59.2 ± 13.6	67.0 ± 17.9	50.7 ± 10.7	69.3 ± 14.4	72.2 ± 15.1

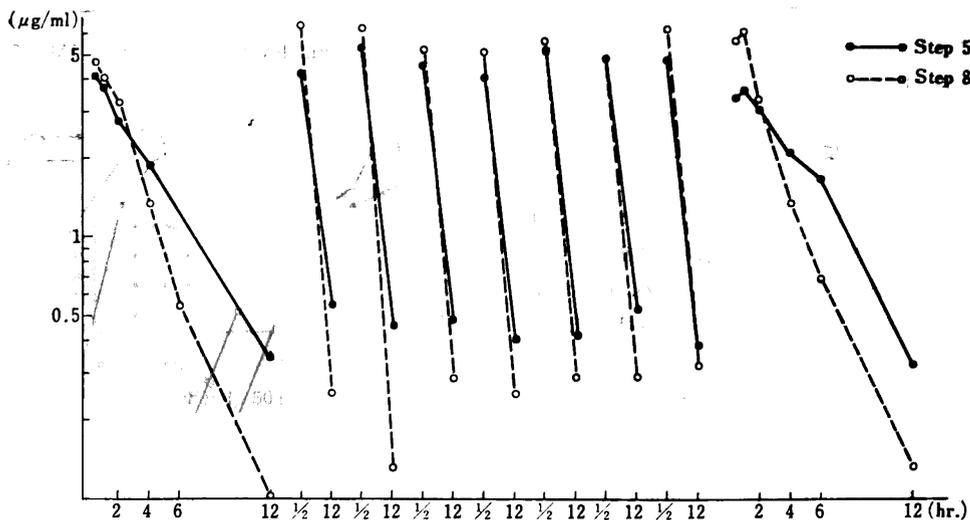
Table 6 Pharmacokinetic parameters of HBK (Step IM-3, 7)

Step	Dose	Mean ± S.D.				
		Ka (hr ⁻¹)	Kel (hr ⁻¹)	Vd (l/man)	T _{1/2} (hr)	AUC (hr·μg/ml)
3	1mg/kg × 2/day	6.04 ± 0.98	0.25 ± 0.01	17.16 ± 1.82	2.76 ± 0.11	16.0 ± 0.42
7	100mg/man × 2/day	3.71 ± 0.92	0.34 ± 0.04	14.9 ± 3.0	2.04 ± 0.23	20.4 ± 6.3

に従って、ピーク時の血中濃度も 3.75, 5.09, 5.49 μg/ml と増加し、用量依存性が認められた。血中には投与と 12 時間後では、わずかの残存しか認められなかった。薬動学的定数は Table 3 に示すように半減期 (T_{1/2}) はいずれも 2~3 時間で、他のアミノ配糖体抗生物質のそれと大差なかった⁽⁴⁻⁶⁾。AUC についても 15.2, 22.8, 30.4 hr·μg/ml と、用量依存性が明確に認められた。

尿中排泄については、Table 4 に示すように、尿中濃

Fig. 6 Serum level of HBK (Step IM-5, 8 1~5 days)

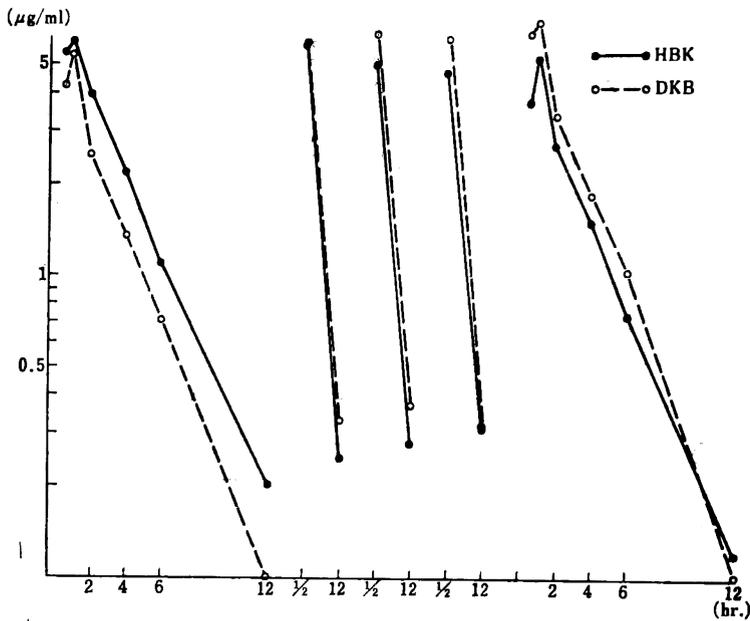


Step	Dose	Day Int. Time																														
		1st					2nd					3rd					4th					1st										
		1/2hr	1	2	4	6	12	1/2	1	2	4	6	12	1/2	1	2	4	6	12	1/2	1	2	4	6	12	1/2	1	2	4	6	12	
5	1mg/kg × 2/day × 5days	4.09 ± 1.31	3.68 ± 0.32	2.75 ± 0.28	1.85 ± 0.47	0.34 ± 0.11	4.08 ± 0.41			0.54 ± 0.44	5.06 ± 0.06	0.45 ± 0.08	4.32 ± 0.80	0.47 ± 0.05	3.99 ± 0.61	0.40 ± 0.03	5.06 ± 0.28	0.41 ± 0.06	4.82 ± 0.48	0.32 ± 0.08	4.86 ± 0.88	0.38 ± 0.36	3.32 ± 0.61	3.50 ± 0.15	2.90 ± 0.05	2.00 ± 0.13	1.88 ± 0.06					Tr.
8	100mg/man × 2/day × 5days	4.58 ± 2.39	4.94 ± 2.23	3.25 ± 1.47	1.32 ± 0.46	0.54 ± 0.09	Tr.	6.27 ± 1.00	6.91 ± 0.42	5.21 ± 0.33	0.25 ± 0.08	6.05 ± 0.07	0.13 ± 0.01	5.02 ± 0.51	0.28 ± 0.06	4.95 ± 0.68	0.25 ± 0.08	5.44 ± 0.77	0.39 ± 0.06	4.74 ± 1.00	0.39 ± 0.12	6.00 ± 1.07	0.32 ± 0.04	5.55 ± 1.30	5.76 ± 0.30	3.27 ± 0.18	1.31 ± 0.04	0.68 ± 0.01	0.17 ± 0.02	4.95 ± 0.02	0.25 ± 0.13	

Table 8 Pharmacokinetic parameters of HBK (Step IM-5, 8) Mean \pm S.D.

Step	Dose		Ka (hr ⁻¹)	Kel (hr ⁻¹)	Vd (l/man)	T _{1/2} (hr)	AUC (hr· μ g/ml)
5	1 mg/kg × 2/day × 5 days	1st day (1st Inj.)	9.11 ±3.38	0.38 ±0.10	19.3 ±1.8	1.93 ±0.48	8.43 ±2.42
		5th day (9th Inj.)	5.47 ±5.00	0.25 ±0.08	15.3 ±3.2	2.99 ±0.82	17.16 ±6.82
8	100mg/man × 2/day × 5 days	1st day (1st Inj.)	2.73 ±0.25	0.45 ±0.08	16.3 ±6.9	1.54 ±0.16	15.27 ±6.17
		5th day (9th Inj.)	3.74 ±0.67	0.47 ±0.05	13.3 ±2.9	1.50 ±0.15	16.66 ±2.68

Fig. 7 Serum level of HBK and DKB (Step IM-6, 6-DKB) (1~5days)



Step	Day	Time	1st						2nd					
			1/2 hr	1	2	4	6	12	24	1/2	12	24		
6	HBK	100mg/man × 1/day × 5days	5.18 ±1.19	5.85 ±1.03	3.96 ±1.14	2.17 ±1.02	1.19 ±0.61	0.20 ±0.17	0.00 ±0.00	5.91 ±0.78	0.25 ±0.10	0.00 ±0.00		
	DKB	100mg/man × 1/day × 5days	4.41 ±0.71	5.34 ±0.66	2.50 ±0.89	1.33 ±0.12	0.70 ±0.12	Tr.	0.00 ±0.00	5.81 ±0.71	0.33 ±0.00	0.00 ±0.00		
			3rd			4th			5th					
			1/2	12	24	1/2	12	24	1/2	1	2	4	6	12
			4.96 ±0.74	0.28 ±0.11	0.00 ±0.00	4.69 ±0.67	0.32 ±0.22	0.00 ±0.00	3.53 ±1.16	5.13 ±0.68	2.64 ±0.37	1.49 ±0.07	0.72 ±0.17	0.12 ±0.11
			6.21 ±0.44	0.37 ±0.09	0.00 ±0.00	6.02 ±0.61	0.37 ±0.04	0.00 ±0.00	6.20 ±0.30	6.79 ±0.25	3.28 ±0.45	1.92 ±0.35	1.01 ±0.37	0.10 ±0.18

度は、投与後 2~4時間または、0~2 時間に最高値を示し、その後時間の経過とともに減少するが、12~24 時間においても、なお数 μ g/ml の濃度を示した。また、累積排泄率については、24 時間でいずれの投与量においてもほぼ 70% の値を示し、他のアミノ配糖体抗生物質と

大差なかった⁴⁻⁶⁾。

2) 筋注・1日2回投与 (step 3, 7)

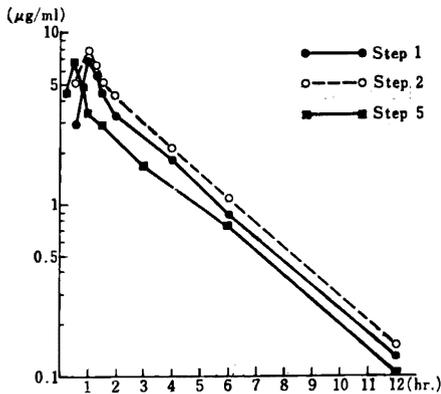
step 3 と 7 の血中および尿中濃度の結果を Fig. 5, および Table 5 に示す。

血中濃度についてはいずれの step も 2 回目投与の

Table 9 Pharmacokinetic parameters of HBK and DKB (Step 1M-6, 6-DKB)

Step	Dose	Parameters		Ka (hr ⁻¹)	Kel (hr ⁻¹)	Vd (l/man)	T _{1/2} (hr)	AUC (hr·μg/ml)
		drug	day					
6	100mg/man × 1/day × 5 days	HBK	1st	2.95 ± 0.66	0.39 ± 0.16	13.0 ± 1.1	1.96 ± 0.65	22.1 ± 8.4
			5th	2.27 ± 0.75	0.46 ± 0.05	15.2 ± 1.8	1.51 ± 0.17	14.4 ± 0.6
	100mg/man × 1/day × 5 days	DKB	1st	2.71 ± 0.24	0.48 ± 0.08	15.0 ± 3.7	1.47 ± 0.23	14.4 ± 1.9
			5th	4.10 ± 0.87	0.43 ± 0.05	11.7 ± 0.4	1.61 ± 0.16	19.9 ± 2.4

Fig. 8 Serum level of HBK (Step DI-1, 2, 5)



Step	Dose	1/2	1/4	1/8	1	1 1/2	2	3	4	6	12hr
1	75mg/man × 1/day (30min)	2.85 ± 0.72	6.80 ± 0.12	5.49 ± 0.19	4.39 ± 0.15	3.22 ± 0.16	1.75 ± 0.16	0.86 ± 0.14	0.13 ± 0.05		
2	100mg/man × 1/day (60min)	4.36 ± 0.17	7.56 ± 0.23	6.23 ± 0.26	4.95 ± 0.14	4.16 ± 0.22	1.01 ± 0.26	1.07 ± 0.22	0.15 ± 0.04		
5	75mg/man × 1/day (30min)	4.41 ± 0.60	6.76 ± 0.50	4.86 ± 0.73	3.45 ± 0.76	2.96 ± 0.86	1.62 ± 0.44	0.72 ± 0.19	0.10 ± 0.03		

peak がいずれも約 1 μg/ml 高いが、その推移に大差はなかった。尿中排泄についても、1回目と2回目とも約 70% と差はみられなかった。薬動学的解析は Table 6 に示したが、step 3 の T_{1/2} は約 3 時間、step 7 の T_{1/2} は約 2 時間で、単回投与と同様の値であった。

3) 筋注・1日2回5日間連続投与 (step 5, 8)

step 5 および 8 の結果を Fig. 6 および Table 7 に示す。血中濃度については、いずれの step も1日目から5日目まで、ほぼ同様のパターンで推移し、蓄積傾向は認められなかった。

一方、果積排泄率は、投与回数を重ねるに従い、わずかに上昇し、残留傾向が認められた。なお、step 5 では、投与終了後 11 日まで、step 8 では投与終了後薬

剤が検出できなくなるまで尿中濃度の測定を継続した。その結果、step 5 では、尿中濃度は最終投与終了 2 日後に 22.5 μg/ml、3 日後 12.9 μg/ml、11 日後 1.1 μg/ml を示し、時間の経過と共に腎より消失されることが推察された。step 8 では最終投与終了後 21 日後までの果積排泄率は、最終投与終了 12 時間までのそれから、わずか 5% 増加したにすぎなかった。スポット尿の濃度測定では、最終投与終了後 8 週目で検出限界濃度以下となった。

step 5 の薬動学的解析で得られた T_{1/2} は 1 回目投与で 1.93 時間、9 回目投与で 2.99 時間と 9 回目の方が長く、また AUC も 1 回目の 8.43 hr·μg/ml に対し、9 回目が 17.16 hr·μg/ml と大きな値であった。しかし、step 8 ではこの傾向はまったくみられず、T_{1/2}、AUC とも 1 回目投与と 9 回目投与とに差は認めなかった (Table 8)。

4) 筋注・HBK と DKB の比較検討 (step 6)

step 6 で HBK と DKB 1回 100 mg/man、1日1回、5日間筋注投与を行ない、両薬剤の吸収排泄を比較検討した。

Fig. 7 に示すように、血中濃度推移は両者ともほぼ同様であった。また、Table 9 に示した薬動学的定数も T_{1/2} はいずれの薬剤も 1.5~2 時間で特に差を認めなかった。

尿中排泄についても、Table 10 に示すように、ほぼ同様の成績で、HBK で1回投与後 24 時間で 61.1%、DKB で 59.8%、5 回投与後 24 時間でそれぞれ 59.6%、62.6% であった。

5) 点滴静注・単回投与 (step 1, 2, 5)

step 1, 2, 5 の結果を Fig. 8 に示す。投与量と投与時間はそれぞれ 75 mg/man 60 分、100 mg/man 60 分、75 mg/man 30 分である。

最高血中濃度は、いずれも点滴静注終了時に得られ、

Table 10 Urinary excretion of HBK and DKB (Step IM-6, 6-DKB)

Step	Day Time	Mean \pm S.D.																	
		1st			2rd			3rd			4th			5th					
		0~2hr	2~4	4~6	6~12	12~24	0~12	12~24	0~12	12~24	0~12	12~24	0~12	12~24	0~2	2~4	4~6	6~12	12~24
6 (100mg/man ($\times 1/day, \times 5days$))	HBK	108.5 ± 51.8	47.3 ± 14.7	28.1 ± 6.4	17.1 ± 8.6	4.6 ± 0.9	68.8 ± 8.4	12.6 ± 2.9	82.3 ± 43.2	18.7 ± 7.1	71.6 ± 13.9	14.7 ± 3.7	137.6 ± 48.6	75.2 ± 38.9	39.7 ± 10.3	16.7 ± 3.6	7.6 ± 0.7		
	DKB	116.3 ± 59.3	61.2 ± 23.5	40.2 ± 11.0	11.6 ± 2.1	2.8 ± 0.5	49.0 ± 10.6	6.1 ± 3.0	63.0 ± 6.2	12.3 ± 2.9	137.9 ± 53.7	17.1 ± 4.0	255.9 ± 99.2	121.2 ± 81.5	66.8 ± 6.3	19.2 ± 2.5	8.5 ± 1.9		
	HBK	27.6 ± 0.9	44.1 ± 1.0	52.7 ± 2.5	58.8 ± 4.2	61.1 ± 4.1	62.2 ± 2.1	57.4 ± 4.4	59.5 ± 4.4	58.2 ± 3.5	59.8 ± 3.4	59.8 ± 3.4	53.5 ± 3.4	55.9 ± 3.9	57.2 ± 3.9	58.7 ± 3.9	59.6 ± 3.8		
	DKB	31.7 ± 10.2	45.9 ± 12.3	53.8 ± 15.4	57.9 ± 16.8	59.8 ± 17.4	55.2 ± 10.1	57.4 ± 9.4	58.9 ± 9.4	58.0 ± 6.9	59.9 ± 6.8	59.9 ± 6.8	53.5 ± 5.2	58.0 ± 6.0	60.3 ± 6.4	61.8 ± 6.3	62.6 ± 6.4		

それぞれ 6.80, 7.56, 6.76 $\mu\text{g/ml}$ であり, 点滴静注時間よりも用量に依存する結果であった。

$T_{1/2}$ は, それぞれ 2.81, 2.09, 2.20 時間で, 筋注時の 2~3 時間と変らなかった (Table 11)。

尿中排泄は筋注時より良好で, 24 時間までの累積回収率は, それぞれ 80.1, 85.7, 84.1% であった (Table 12)。

6) 点滴静注・連続投与

step 3, 4 の結果を Fig. 9, Table 13 および 14 に示す。それぞれ 1 回量 75 mg, 100 mg を 60 分かけて点滴静注し, 1 日 2 回 5 日間投与した。

血中濃度推移からは, 蓄積性は認められなかった。また, step 3 の $T_{1/2}$ は 1 回目投与時に 2.24 時間, 9 回目投与時に 3.03 時間, step 4 は, 同様に 2.60 時間, 2.28 時間で, いずれも 2~3 時間の範囲であった。

また, 5 日目までの尿中排泄率はそれぞれ 80.8, 77.7% であった。

7) EIA および HPLC による測定結果

EIA および HPLC による測定については, 点滴静注試験時の一部の血清について行なった。Fig. 10 に示すようにいずれもよく相関した。

III. 考 察

実験動物における各種の安全性試験において, HBK は従来のアミノ配糖体系抗生物質と同等ないし, より低い毒性を示すことが確認されている。今回, われわれは健康成人男子志願者延べ 35 名に, 1.0~2.0 mg/kg ないし 75~100 mg/man を筋注および点滴静注で投与し, 本剤のヒトに対する安全性と吸収および排泄についての検討を行なった。

その結果, 自・他覚症状および臨床検査成績には, 明らかに本剤に起因すると考えられる重大な異常は認められず, 本剤の安全性を確認することができたが, 2 例 (step 8 の 100 mg/man 1 日 2 回 5 日間筋注例) において臨床検査成績のうちで, 尿沈渣に顆粒円柱が投与終了 1 日後に少数ながら認められた。これについては, 尿蛋白は, 陰性ないし疑陽性に過ぎず, ほかに腎障害を示唆する所見はなく, これをもって本剤による腎毒性の結果とは考えにくい, 今後の臨床試験においては, 顆粒円柱の出現に十分な注意が必要であろう。

血中濃度のピークは筋注例 (1, 1.5, 2 mg/kg, 75, 100 mg/man) で 3.68~5.85 $\mu\text{g/ml}$, 点滴静注例 (75 mg/man [60 min., 30 min.], 100 mg/man [60 min.]) で 5.09~8.04 $\mu\text{g/ml}$ であった。 $T_{1/2}$ はいずれも 2~3 時間の範囲であり, 尿中排泄率は筋注例で約 60~70%, 点滴静注例で約 70~85% で若干筋注例の方が劣ったが, 従来のアミノ配糖体抗生物質とはほぼ同様の体内動態と考

Tale 11 Pharmacokinetic parameters of HBK
(Step DI-1,2,5)

Step	Dose	Mean ± S.D.					
		K' (hr ⁻¹)	K' (hr ⁻¹)	Kel (hr ⁻¹)	Vd (l/man)	T _{1/2} (β) (hr)	AUC (hr·μg/ml)
1	75mg/man × 1/day (60min.)	0.34 ±0.28	0.61 ±0.30	0.47 ±0.02	12.72 ±0.32	2.81 ±0.09	18.7 ± 1.4
2	100mg/man × 1/day (60min.)	1.43 ±0.42	1.82 ±0.35	0.66 ±0.08	12.45 ±1.00	2.09 ±0.33	22.0 ± 2.0
5	75mg/man × 1/day (30min.)	1.95 ±0.75	1.65 ±0.41	0.81 ±0.23	14.35 ±1.97	2.20 ±0.38	14.8 ± 3.2

Table 12 Urinary excretion of HBK (Step IM-1,2,5)

Step	Dose		0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	12~24hr
1	75mg/man × 1/day (60min.)	Urinary levels (μg/ml)	13.1 ±0.9	18.0 ±3.4	15.3 ±1.3	6.7 ±1.5	2.2 ±1.2	1.7 ±0.7	0.9 ±0.4	2.1 ±0.8
		Cumulative recovery (%)	17.5 ±1.2	41.5 ±5.7	62.0 ±5.7	70.9 ±4.0	73.8 ±5.0	76.1 ±4.1	77.3 ±3.6	80.1 ±2.8

Step	Dose		0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	12~24hr
2	100mg/man × 1/day (60min.)	Urinary levels (μg/ml)	25.0 ±1.0	19.8 ±3.0	19.9 ±2.7	10.7 ±1.9	3.2 ±1.6	2.9 ±1.1	1.8 ±0.9	2.4 ±0.8
		Cumulative recovery (%)	25.0 ±1.0	44.8 ±2.2	64.7 ±0.9	75.4 ±1.5	78.6 ±0.9	81.5 ±2.0	83.3 ±2.8	85.7 ±3.6

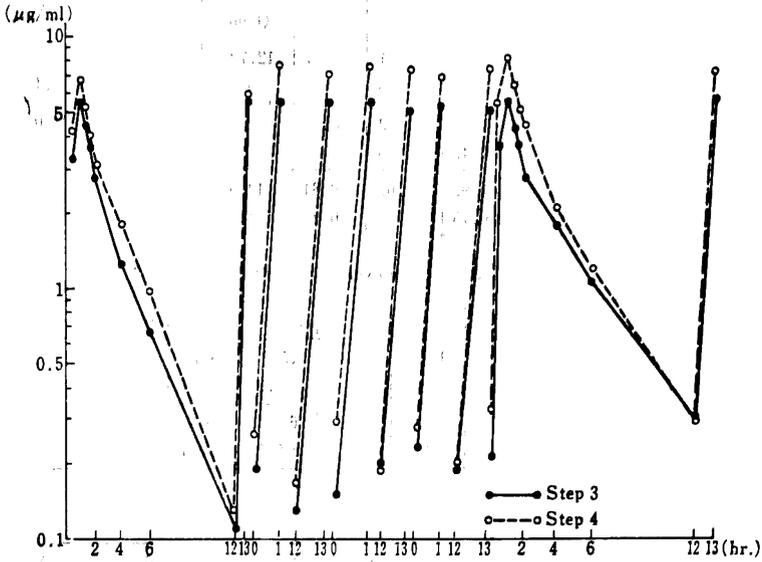
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16day
Cumulative recovery (%)	87.9 ±4.0	89.6 ±4.7	90.8 ±4.9	91.7 ±4.6	92.4 ±4.5	92.9 ±4.3	93.6 ±4.3	94.1 ±4.3	94.5 ±4.3	94.8 ±4.2	95.0 ±3.9	95.3 ±3.7	95.4 ±3.7	95.5 ±3.8

Step	Dose		0~½	½~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	12~24hr
5	75mg/man × 1/day (30min.)	Urinary levels (μg/ml)	10.3 ±1.6	21.7 ±1.8	15.8 ±2.7	7.9 ±1.0	3.0 ±0.7	1.6 ±0.4	0.9 ±0.4	1.8 ±0.1
		Cumulative recovery (%)	13.8 ±2.2	42.7 ±4.1	63.8 ±4.3	74.3 ±4.6	78.4 ±5.2	80.5 ±5.7	81.7 ±6.1	84.1 ±6.0

Table 13 Rharmacokinetic parameters of HBK
(Step DI-3, 4)

Step	Dose		Mean ± S.D.					
			K ₁ (hr ⁻¹)	K ₂ (hr ⁻¹)	Kel (hr ⁻¹)	Vd (l/man)	T _{1/2} (β) (hr)	AUC (hr·μg/ml)
3	75mg/man × 2/day × 5 days (60min.)	1 st day (1 st Inj.)	0.60 ±0.29	1.07 ±0.45	0.61 ±0.09	14.22 ±3.19	2.24 ±0.39	14.7 ±3.0
		5 th day (9 th Inj.)	1.38 ±0.25	1.11 ±0.11	0.59 ±0.08	15.20 ±2.17	3.03 ±0.01	19.2 ±3.4
4	100mg/man × 2/day × 5 days (60min.)	1 st day (1 st Inj.)	1.14 ±0.52	1.05 ±0.29	0.63 ±0.04	16.82 ±1.33	2.69 ±0.21	19.5 ±1.2
		5 th day (9 th Inj.)	2.73 ±2.44	1.73 ±0.06	0.85 ±0.34	11.97 ±1.10	2.28 ±0.45	24.1 ±2.6

Fig. 9 Serum level of HBK (Step DI-3,4)



Step	Dose	Mean \pm S.D. (μ g/ml)																
		1st								2nd								
		1st				2nd				3rd				4th				
		1/2	1	1 1/2	1 1/2	2	4	6	12	13	0	1	12	13	0	1	12	13
3	75mg/man \times 2/day \times 5days(60min)	3.26 ± 0.36	5.54 ± 1.18	4.43 ± 0.97	3.60 ± 0.64	2.74 ± 0.66	1.28 ± 0.26	0.66 ± 0.13	0.11 ± 0.04	5.52 ± 1.14	0.19 ± 0.02	5.33 ± 1.27	0.13 ± 0.04	5.50 ± 0.97				
4	100mg/man \times 2/day \times 5days(60min)	4.25 ± 0.30	6.65 ± 0.65	5.23 ± 0.42	4.02 ± 0.39	3.09 ± 0.01	1.80 ± 0.20	0.97 ± 0.20	0.13 ± 0.01	5.84 ± 0.39	0.26 ± 0.10	7.82 ± 0.22	0.17 ± 0.02	7.27 ± 0.49				

3rd				4th				5th													
5th		6th		7th		8th		9th												10th	
0	1	12	13	0	1	12	13	0	1/2	1	1 1/2	1 1/2	2	4	6	12	13				
0.15 ± 0.04	5.55 ± 1.36	0.20 ± 0.01	5.09 ± 0.98	0.23 ± 0.09	5.39 ± 1.26	0.19 ± 0.00	5.11 ± 1.05	0.22 ± 0.06	3.84 ± 0.55	5.76 ± 0.78	4.40 ± 0.80	3.75 ± 0.83	2.72 ± 0.43	1.79 ± 0.38	1.07 ± 0.21	0.21 ± 0.01	5.56 ± 0.78				
0.30 ± 0.04	7.77 ± 0.85	0.19 ± 0.03	7.49 ± 0.83	0.28 ± 0.06	6.98 ± 0.94	0.20 ± 0.04	7.45 ± 0.91	0.33 ± 0.12	5.62 ± 0.23	8.27 ± 0.38	6.50 ± 0.56	5.11 ± 0.82	4.42 ± 0.31	2.08 ± 0.33	1.20 ± 0.17	0.29 ± 0.07	8.04 ± 0.98				

Fig. 10 Correlation between serum levels of HBK

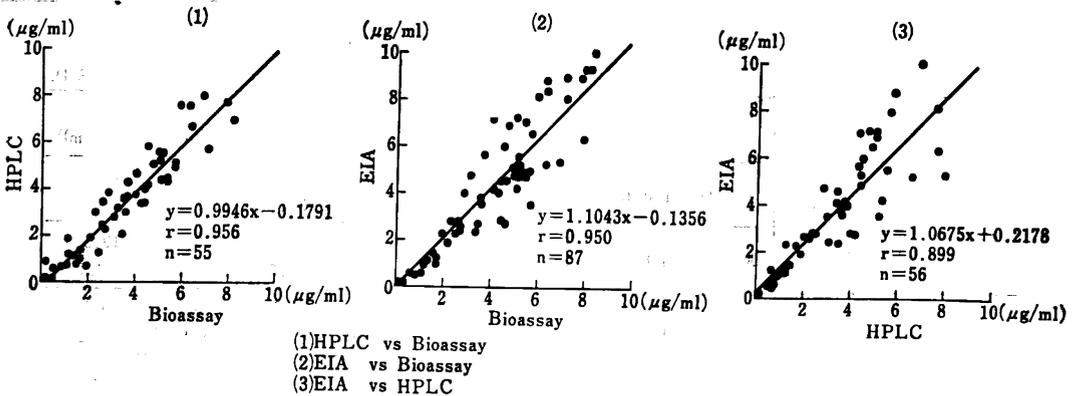


Table 14 Urinary excretion of HBK (Step DI-3,4)

Step	Dose	Mean \pm S.D.																											
		1 st												2 ml						3 rd		4 th		5 th day					
		0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	12~24	0~12	12~24	0~12	12~24	0~12	12~24	0~12	12~24	0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	12~24hr				
3	75mg/man \times 2/day \times 5 days (60min.)	Urinary levels (μ g/ml)	17.7 \pm 10.2	5.7 \pm 3.4	11.4 \pm 1.1	5.7 \pm 0.7	2.4 \pm 0.2	1.7 \pm 0.3	0.8 \pm 0.2	65.4 \pm 16.6	62.5 \pm 16.7	60.3 \pm 3.6	66.7 \pm 8.1	53.6 \pm 6.0	66.7 \pm 8.1	53.6 \pm 6.0	48.8 \pm 16.6	71.4 \pm 4.5	19.1 \pm 1.6	14.3 \pm 2.6	15.7 \pm 2.9	7.4 \pm 2.2	3.6 \pm 0.1	4.3 \pm 0.9	3.8 \pm 0.7	63.3 \pm 7.3			
		Cumulative recovery (%)	23.6 \pm 13.6	31.2 \pm 10.2	46.3 \pm 9.6	54.0 \pm 9.6	57.1 \pm 9.5	59.4 \pm 9.4	60.4 \pm 9.6	73.8 \pm 12.6	77.0 \pm 2.0	77.9 \pm 1.1	77.9 \pm 2.0	80.1 \pm 2.9	78.7 \pm 2.9	80.1 \pm 2.9	78.7 \pm 2.9	76.7 \pm 3.2	79.0 \pm 2.0	73.1 \pm 1.6	75.2 \pm 2.0	77.5 \pm 2.4	78.6 \pm 2.7	79.1 \pm 2.7	79.8 \pm 2.7	80.3 \pm 2.7	80.8 \pm 3.3		
4	100mg/man \times 2/day \times 5 days (60min.)	Urinary levels (μ g/ml)	14.4 \pm 6.8	18.9 \pm 0.3	20.0 \pm 4.1	5.4 \pm 2.2	5.8 \pm 1.9	2.3 \pm 1.6	1.7 \pm 0.7	67.8 \pm 6.7	89.3 \pm 3.4	61.0 \pm 28.2	70.8 \pm 9.3	55.6 \pm 30.7	84.1 \pm 4.9	77.6 \pm 31.9	23.9 \pm 13.9	30.4 \pm 6.4	20.7 \pm 2.7	11.2 \pm 1.7	5.1 \pm 3.4	6.1 \pm 3.2	3.1 \pm 0.5	3.1 \pm 0.5	100.9 \pm 28.5				
		Cumulative recovery (%)	14.4 \pm 6.8	33.3 \pm 7.0	53.2 \pm 3.4	58.6 \pm 5.5	64.4 \pm 3.6	66.7 \pm 4.6	68.5 \pm 3.9	68.1 \pm 2.9	75.2 \pm 0.8	71.7 \pm 7.5	75.2 \pm 0.8	71.5 \pm 7.7	68.8 \pm 11.2	71.0 \pm 10.1	71.8 \pm 12.8	66.5 \pm 12.9	69.9 \pm 11.9	72.2 \pm 12.1	73.4 \pm 12.1	74.0 \pm 12.5	74.7 \pm 12.0	75.0 \pm 12.1	77.6 \pm 8.0				

えられた。

文 献

- 1) KONDO, S.; K. IINUMA, H. YAMAMOTO, K. MAEDA & H. UMEZAWA: Syntheses of 1-N- $\{(S) 4\text{-amino-2-hydroxybutyryl}\}$ -kanamycin B and-3', 4'-dideoxykanamycin B active against kanamycin-resistant bacteria. J. Antibiotics 26: 412~415, 1973
- 2) HBK: 明治製菓株式会社社内基礎資料
- 3) 大槻好生, 大谷 巖, 相川 通, 佐藤洋子, 安斎友博, 大内 仁, 仲由武實: 新アミノ配糖体抗生剤 Habekacin の聴器毒性に関する実験的研究。Ear Research 15: 278~283, 1984
- 4) 山作房之輔, 鈴木康稔: アミノ配糖体系抗生剤の薬動学的研究 1. Gentamicin, Dibekacin, Tobramycin について。Chemotherapy 29(5) 577~582, 1981
- 5) 山作房之輔, 鈴木康稔: アミノ配糖体系抗生剤の薬動学的研究 2. Amikacin, Kanamycin について。Chemotherapy 29(5) 582~588, 1981
- 6) 上田 泰: アミノ配糖体薬, 南江堂。1985

PHASE-ONE CLINICAL STUDY ON HBK

TAKASHI YAMAMOTO, MASARU KOYAMA and KEIICHI NAKAGAWA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

Tolerability, absorption and excretion of HBK were investigated by administering it intramuscularly (im) or by intravenous (iv) drip infusion to 35 healthy male adult volunteers. The dosages were 1, 1.5, 2 mg/kg, 100 mg/man for im injection and 75 mg/man, 100 mg/man for iv drip infusion taking an infusion period of over 60 or 30 min., respectively.

1. Any Serious finding thought to be due to HBK was not seen for such investigations on tolerability as objective and subjective symptoms, physical examinations, general hematological tests, serum biochemistry and urinalysis. In clinical laboratory tests one day after the completion of the administration, one case was positive for granular casts but the correlation of this with HBK was unknown. It was thought that care should be taken for this in subsequent clinical trials.

2. There was dose-response relationship between the dosage and serum levels and the maximum serum level was 3.75 to 5.49 $\mu\text{g/ml}$ for im injection and 6.76 to 7.56 $\mu\text{g/ml}$ for iv drip infusion. The serum half lives were 1.5 to 3 hr for im injection and 2 to 3 hr for iv drip infusion. Changes in serum levels at the time of daily consecutive administration did not show tendency to accumulate.

3. The 24-hr urinary excretion rates of HBK were 60 to 70% for im injection and 70 to 85% for iv drip infusion, showing similar results with other aminoglycosides.