

## HBK にかんする研究

斎藤 篤・嶋田基五郎・大森雅久・柴 幸也・山路武久  
北條敏夫・加地正伸・奥田新一郎・南雲久美子・宮原 正  
東京慈恵会医科大学第2内科

上田 泰  
東京慈恵会医科大学

新しいアミノ配糖体系抗生剤の HBK について基礎的、臨床的検討を行ない、以下の成績を得た。

## 1. 抗菌力

新鮮臨床分離のグラム陰性桿菌に対する HBK の MIC 分布は、*E. coli* および *K. pneumoniae* では 0.2~ $\geq 100$   $\mu\text{g/ml}$ , *E. cloacae* では 0.78~25  $\mu\text{g/ml}$ , *C. freundii* では 0.39~12.5  $\mu\text{g/ml}$ , *S. marcescens* では 1.56~ $\geq 100$   $\mu\text{g/ml}$ , *P. aeruginosa* では 0.2~12.5  $\mu\text{g/ml}$  にあり、DKB 耐性株にもすぐれた抗菌力を示した。

## 2. 吸収・排泄

HBK の ampul 製剤と vial 製剤の間には、血中濃度および尿中排泄において有意差は認められなかった。

HBK (vial 製剤), DKB 各 100 mg, 1 回筋注時の血中濃度は、ともに筋注 30 分後に最高値があり、その値は前者で 7.39  $\mu\text{g/ml}$ , 後者で 5.98  $\mu\text{g/ml}$  で、以後はそれぞれ 2.11 時間, 1.88 時間の血中半減期をもって漸減した。筋注後 8 時間までの累積尿中回収率は、HBK で 67.7%, DKB で 58.9% であった。

## 3. 臨床成績

HBK を臨床使用した 10 例中、効果判定可能な 9 例の臨床効果は著効 2 例, 有効 4 例, やや有効 1 例, 無効 2 例であった。

副作用として、本剤の点滴静注使用例に腎障害がみられた。

HBK は梅沢らにより発見され、明治製菓(株)で開発がすすめられた新しい Aminoglycoside 剤で、Dibekacin (DKB) の誘導体である<sup>1)</sup>。

本剤は Aminoglycoside 剤不活化酵素に対して DKB より安定で、毒性も弱いとされている<sup>2)</sup>。

今回、われわれは HBK について抗菌力、吸収・排泄などの基礎的検討を行い、また併せて内科系感染症に対する本剤の臨床評価を試みたので、以下にそれらの成績を報告する。

## I. 抗 菌 力

## 1. 測定法

新鮮臨床分離の *E. coli*, *K. pneumoniae* 各 50 株, *E. cloacae*, *C. freundii* 各 25 株, *S. marcescens* 16 株ならびに *P. aeruginosa* 50 株に対する HBK の抗菌力を日本化学療法学会標準法に従い平板希釈法で測定した。すなわち、HBK 100  $\mu\text{g/ml}$  から 0.025  $\mu\text{g/ml}$  までの 2 倍希釈系列で作製した pH 7.2 の heart infusion 寒天培地に

bouillon 1 夜培養菌液の 100 倍希釈液を 1 白金耳接種し、37°C, 24 時間培養後に各菌が完全に発育阻止された最低の濃度をもって、最小発育阻止濃度 (MIC) とした。この際、Gentamicin (GM), Dibekacin (DKB), Tobramycin (TOB), Amikacin (AMK), Sisomicin (SISO), Astromicin (ASTM) の MIC も同時に測定し、本剤のそれと比較検討した。

## 2. 成績

*E. coli* に対する HBK の MIC 分布は Table 1 に示すように 0.2~ $\geq 100$   $\mu\text{g/ml}$  に幅広く分布し、その peak は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であり、50 株中 46 株 (92%) が 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下で発育が阻止された。この成績は GM, SISO より若干劣ったものの、TOB とほぼ同等、DKB, AMK, ASTM より 1~2 段階すぐれたものであった。HBK と DKB, AMK との MIC の相関を Fig. 1 に示す。HBK の MIC が 2 段階以上すぐれていたのは、DKB との比較では 13 株、AMK との比較では 10 株み

Table 1 Susceptibility of *E. coli* to HBK  
— 50 strains — Inoculum size  $10^4$  cells/ml

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$
HBK	1	3	23	13	4	2	1	1		2
GM	2	13	22	7	2	1	1			2
DKB			12	17	12	3	4			2
TOB			21	18	6	1	2			2
AMK			5	24	15	4		1	1	
SISO		17	23	4	1	2	1			2
ASTM			2	11	26	8	1		1	1

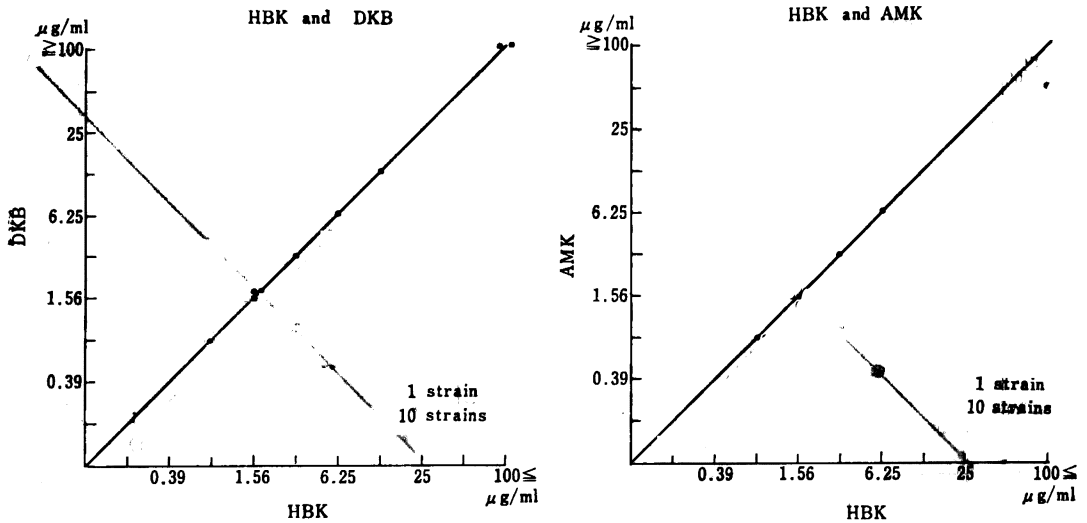


Fig. 1 Correlogram between HBK and DKB or AMK  
— *E. coli* 50 strains —

られ、逆に劣っていたのは、それぞれ2株にすぎなかった。

*K. pneumoniae* に対する HBK の MIC 分布および peak も *E. coli* の場合と同様であり、ASTM より2段階程度すぐれ、6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下で50株中46株(92%)の発育が阻止された (Table 2)。本剤と DKB, AMK との MIC の相関は Fig. 2 のとおりである。DKB の MIC が 25  $\mu\text{g/ml}$  を示した3株に対する本剤のそれは、0.39, 6.25 および 12.5  $\mu\text{g/ml}$ 、また DKB に 100  $\mu\text{g/ml}$  またはそれ以上の1株にも本剤は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  の低い MIC を示した。

*E. cloacae* に対する HBK の MIC 分布は 0.78~25  $\mu\text{g/ml}$ 、peak は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  にあり、GM, SISO につぐ

成績であった (Table 3)。また Fig. 3 にみられるとおり、DKB の MIC が 25  $\mu\text{g/ml}$  以上の6株は本剤の 25  $\mu\text{g/ml}$  以下で全株が発育阻止された。

HBK の *C. freundii* に対する MIC は 0.39~12.5  $\mu\text{g/ml}$  で、AMK とともに他剤より幅狭い分布を示し (Table 4)、また DKB の MIC が 25  $\mu\text{g/ml}$  以上の10株に対しても、本剤は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下ですべての株を発育阻止した (Fig. 4)。

*S. marcescens* に対する HBK の MIC 分布は 1.56~ $\geq 100$   $\mu\text{g/ml}$  で、1株を除いて他はすべて DKB より小さな MIC を示した (Table 5, Fig. 5)。

*P. aeruginosa* に対する HBK の MIC は Table 6 のとおり 0.2~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に検討薬剤中最も幅広く分布

Table 2 Susceptibility of *K. pneumoniae* to HBK  
 -50 strains- Inoculum size 10<sup>8</sup> cells/ml

MIC (μg/ml)	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
HBK	2	3	24	9	4	4	1			3
GM		14	13	13	2	2		2	1	3
DKB	1	3	19	17	2	1		3		4
TOB		1	16	19	5	1	3	1	1	3
AMK	1	3	7	21	6	8	2	2		
SISO	4	10	15	10	3	1	3		1	3
ASTM		1	5	10	19	7	4	2	1	1

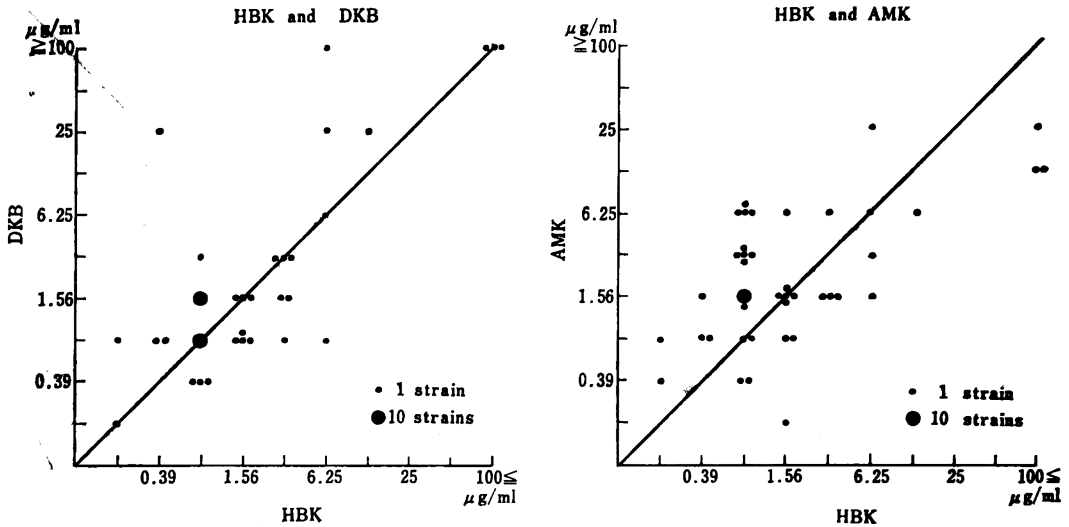


Fig. 2 Correlogram between HBK and DKB or AMK  
 -*K. pneumoniae* 50 strains-

し、peak は 0.78 μg/ml で、50 株中 46 株 (92%) は 1.56 μg/ml 以下で発育が阻止された。これは AMK, TOB, ASTM より 1~3 段階すぐれた成績であった。本剤と DKB, AMK との MIC の相関を Fig. 6 に示す。DKB の MIC が 25 μg/ml 以上の 11 株は、本剤 12.5 μg/ml 以下ですべてが発育阻止された。

II. 吸収・排泄

1. 測定法

1) 血中濃度

健康成人男子志願者 5 名 (Table 7) を対象として、cross over 法により HBK の ampule 製剤および vial 製剤の各 100 mg を 1 回筋注したときの血中濃度を測定

した。ついで同量の DKB 筋注時の血中濃度を測定し、HBK の vial 製剤との比較を行なった。

濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とし、標準希釈には pH 8.0 のリン酸緩衝液を用いた薄層 cup 法によった。

なお、得られた血中濃度値をもとに computer 解析により、HBK (ampule 製剤, vial 製剤) および DKB の pharmacokinetic parameter と simulation curve を求めた。

2) 尿中排泄

血中濃度測定に際して、同時に筋注後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8 時間帯での尿中濃度を測定し、この値に尿量

Table 3 Susceptibility of *E. cloacae* to HBK  
—25 strains— Inoculum size  $10^4$  cells/ml

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$
HBK			11	9	2	1	1	1		
GM	3	4	10	5			1	1	1	
DKB				6	11		2	2	1	9
TOB			8		9	4	3			1
AMK				17	3	2	1		1	1
SISO		5	6	6	3	1	1	1	1	1
ASTM				12	1	6	5			1

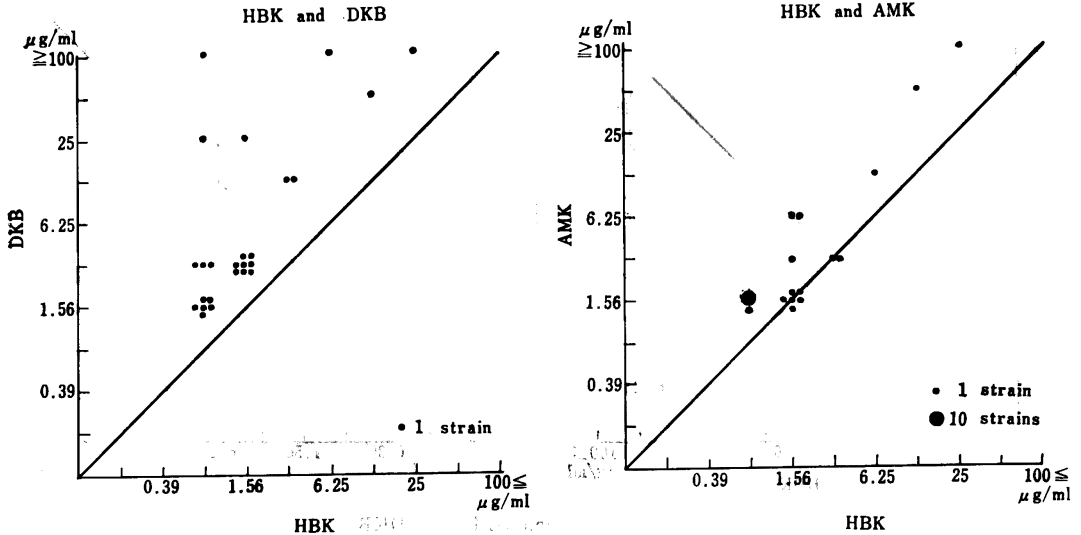


Fig. 3 Correlogram between HBK and DKB or AMK  
—*E. cloacae* 25 strains—

を乗じて尿中排泄量を算出した。さらに使用量との比から、筋注後 8 時間までの累積尿中回収率を求めた。

尿中濃度測定は、血中濃度の場合と同様に *B. subtilis* ATCC 6633 株を用いた薄層 cup 法によった。

## 2. 成績

### 1) 血中濃度

#### (1) Ampule 製剤と vial 製剤の比較

健康成人 5 名に HBK の ampule 製剤および vial 製剤各 100 mg を 1 回筋注したときの血中濃度推移は Table 8, Fig. 7 に示すとおりである。最高血中濃度は、ともに筋注後 30 分にあり、ampule 製剤で  $7.23 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ 、vial 製剤で  $7.39 \pm 1.17 \mu\text{g/ml}$  であった。以後は時間の経過とともに漸減し、筋注後 8 時間でそれぞ

れ  $0.80 \pm 0.12 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.69 \pm 0.14 \mu\text{g/ml}$  となり、ともに類似の血中濃度推移を示した。血中半減期 ( $T_{1/2}$ ) は前者で  $2.26 \pm 0.31$  時間、後者で  $2.11 \pm 0.31$  時間であった。

#### (2) HBK と DKB の比較

HBK (vial 製剤) および DKB 各 100 mg、1 回筋注時の血中濃度推移は Table 8, Fig. 7 のとおりである。DKB も筋注 30 分後に最高値が得られたが、その値は  $5.98 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$  と HBK の  $7.39 \pm 1.17 \mu\text{g/ml}$  に比してやや低く、その後も 8 時間までの全経過を通じて低値を示した。 $T_{1/2}$  は HBK の  $2.11 \pm 0.31$  時間に対し、DKB のそれは  $1.88 \pm 0.22$  時間であった。HBK (ampule 製剤, vial 製剤) および DKB の血中濃度値をもと

Table 4 Susceptibility of *C. freundii* to HBK  
— 25 strains— Inoculum size  $10^6$  cells/ml

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$
HBK		6	8	1	2	7	1			
GM	8	1		3	5	3	1	2	1	1
DKB			11	2		1	1	1	4	5
TOB		3	6	4	1	1	2	5	3	
AMK		1	9	4	4	5	2			
SISO		10	3		2		4	3	1	2
ASTM			4	6	9	4				2

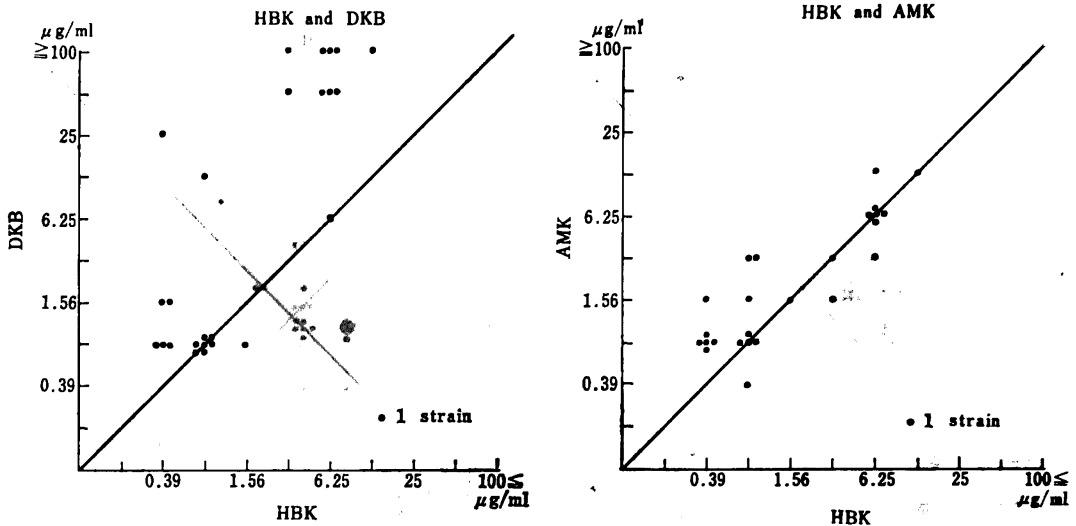


Fig. 4 Correlogram between HBK and DKB or AMK  
—*C. freundii* 25 strains—

に computer 解析した結果, Table 9, Fig. 8 に示す pharmacokinetic parameter および simulation curve が得られた。

## 2) 尿中排泄

### (1) Ampule 製剤と vial 製剤の比較

健康成人 5 名に HBK の ampule 製剤および vial 製剤各 100 mg を 1 回筋注した際の尿中排泄は Table 10, Fig. 9 に示すとおりである。尿中濃度は筋注後最初の 2 時間で, それぞれ,  $448.8 \pm 128.0 \mu\text{g/ml}$ ,  $404.8 \pm 182.2 \mu\text{g/ml}$  の最高値をとったのち, 両製剤とも時間の経過とともに漸減し, 8 時間累積尿中回収率は前者で  $68.7 \pm 9.2\%$ , 後者で  $67.7 \pm 9.9\%$  であった。

### (2) HBK と DKB の比較

同様に DKB 100 mg, 1 回筋注時の尿中排泄を, HBK

vial 製剤のそれと比較して Table 10, Fig. 9 に示す。DKB 筋注後 2 時間の尿中濃度は  $371.2 \pm 41.5 \mu\text{g/ml}$  の最高値をとったのち, 以後は漸減して 8 時間累積尿中回収率は  $58.9 \pm 8.9\%$  であった。

## III. 臨床成績

### 1. 対象症例

内科領域の尿路感染症 8 例および呼吸器感染症 2 例の計 10 例に, HBK を臨床使用した。年齢分布は 20~72 歳 (平均 51.4 歳), 性別は男性 7 例, 女性 3 例である。

### 2. 用法および使用期間

本剤の 1 回使用量は 50~100 mg で, 10 例中 9 例には vial 製剤を 1 日 2 回筋注したが, 出血傾向の強い急性骨髄性白血病症例には生理食塩水 100 ml に本剤の ampule 製剤を 100 mg 溶解し, これを 1 日 2 回, 1 時間か

Table 5 Susceptibility of *S. marcescens* to HBK  
 - 16 strains - Inoculum size 10<sup>8</sup> cells/ml

MIC (μg/ml)	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
HBK				3	1	3	4	3	1	1
GM			5	4	1		3		1	2
DKB				1	2	1	2	3	1	6
TOB			1		3	4	1	2	2	3
AMK				3	3	5			4	1
SISO			4	2	1	3		2	1	3
ASTM				3	8	5				

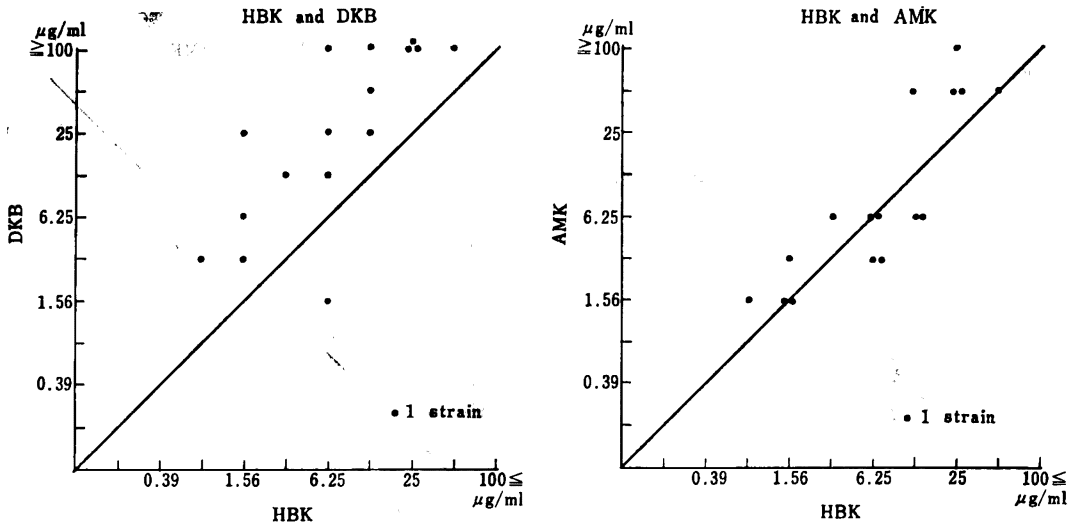


Fig. 5 Correlogram between HBK and DKB or AMK  
 - *S. marcescens* 16 strains -

けて点滴静注した。

使用期間は 4~15 日間 (平均 8.4 日), 総量 400~2,800 mg (平均 1,030 mg) である。

3. 効果判定

臨床効果判定は, 自・他覚所見および検査所見の改善度をもとに各主治医によってなされ, 細菌学的効果は, 本剤の使用前後での原因菌の消長により判定された。なお, 症例 4 は当初腎盂腎炎が疑われたが, 最終的には膀胱頭部癌による発熱と診断されたため, 臨床的および細菌学的な効果判定からは除外した。

4. 成績

各症例に対する HBK の臨床成績は Table 11 に示すとおりである。

効果判定可能な尿路感染症 7 例の原因菌別内訳は, *P. aeruginosa* 3 例, *P. mirabilis* 2 例, *C. freundii* 1 例, *E. coli* と *P. rettgeri* の混合感染 1 例であった。全 8 株の原因菌のうち, 本剤の使用によって菌消失が得られたのは, *P. aeruginosa* 3 株, *C. freundii*, *E. coli*, *P. mirabilis* 各 1 株の計 6 株であった。細菌尿が存続した 2 例は, いずれも脳血管障害を基礎疾患にもち, 留置カテーテルを装着した慢性膀胱炎の症例であった。

呼吸器感染症の 2 例は *P. aeruginosa* が原因菌と推定されたが, 細菌学的にはともに除菌されず, 臨床的には肺炎の 1 例に有効の結果を得た。

自・他覚的な副作用は全例にみられなかった。

臨床検査値異常としては, 症例 10 において本剤 1 日

Table 6 Susceptibility of *P. aeruginosa* to HBK  
 - 50 strains - Inoculum size  $10^4$  cells/ml

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$
HBK	1	8	22	15		1	3			
GM		15	14	9	1		6	3		2
DKB		9	23	5		2		4	5	2
TOB			12	11	11	5	1	6	1	3
AMK		1	2	30	13	2		1	1	
SISO	5	22	5	5		1	2		3	7
ASTM			1		7	29	9		3	1

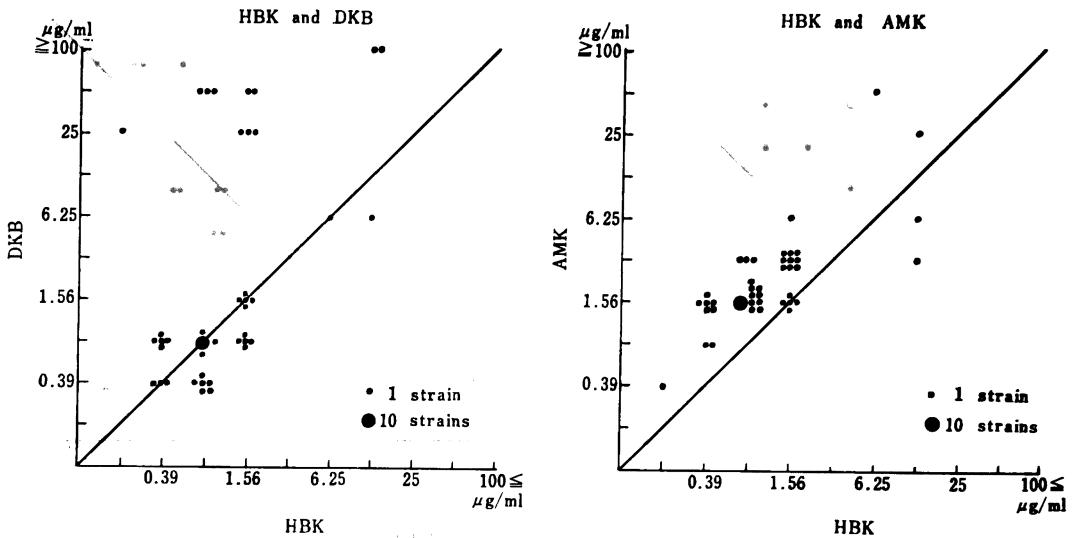


Fig. 6 Correlogram between HBK and DKB or AMK  
 - *P. aeruginosa* 50 strains -

200 mg, 14 日間使用後に血中尿素窒素 (BUN) の軽度上昇 (8→29 mg/dl), 尿中顆粒円柱の出現, 尿中  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -m) 排泄量の増加 (290→1,900  $\mu\text{g/l}$ ) が認められた (Table 12)。

IV. 考 案

HBK は親物質の DKB より Aminoglycoside 剤不活化酵素に対する安定性が増し, DKB, GM, TOB, AMK 耐性菌の一部にも強い抗菌力を示すのが特長のひとつとされている<sup>2)</sup>。

われわれの検討でも, HBK は臨床分離のグラム陰性桿菌に対して検討薬剤のなかでは耐性株の出現が少なく, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marces-*

*cens*, *P. aeruginosa* などでは, DKB 耐性株にもすぐれた抗菌力を発揮することが示された。一方, 本剤は AMK 耐性菌とはほぼ交叉耐性を示したものの, なかには 2 段階程度小さな MIC の株も認められた。

以上, 抗菌力の面からみるならば, HBK は他の Aminoglycoside 剤に耐性のグラム陰性桿菌感染症にも臨床効果を期待しうる薬剤といえる。

Aminoglycoside 剤は腎機能正常者の場合, 筋注後比較的すみやかに吸収され, 注射後 30 分~1 時間で使用量に応じた最高血中濃度を示したのち, 2~3 時間の T 1/2 をもって漸減し, 注射後 8~12 時間には血中からはほぼ消失する<sup>3)</sup>。今回の検討では, HBK, DKB とともに標準

Table 7 Summary of Healthy Volunteers

Case	Sex	Age (yrs)	BL (cm)	BW (kg)	BSA (m <sup>2</sup> )	Ccr (ml/min.)	Dose (mg/kg)
T.T.	male	21	168	66	1.75	111.4	1.52
T.T.	male	23	183	69	1.89	112.1	1.45
T.K.	male	21	168	66	1.75	100.3	1.52
M.T.	male	23	180	70	1.89	98.6	1.43
Y.C.	male	21	176	70	1.76	135.3	1.43
Mean		21.8	175.0	68.2	1.81	111.5	1.47
±SD		±1.1	±6.9	±2.0	±0.07	±14.7	±0.05

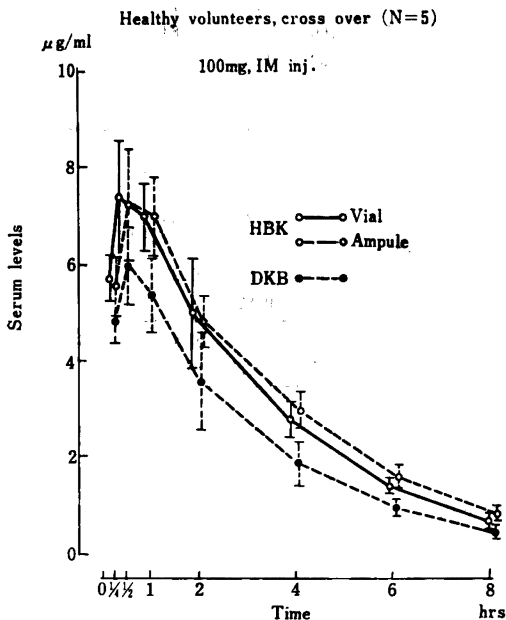


Fig. 7 Serum Levels of HBK

稀釈に pH 8.0 のリン酸緩衝液を用いたにもかかわらず、HBK の 100 mg 筋注では 30 分後に ampule 製剤で 7.23  $\mu\text{g/ml}$ , vial 製剤で 7.39  $\mu\text{g/ml}$  の最高値をとり、以後は漸減して 8 時間後には 0.80  $\mu\text{g/ml}$  と 0.69  $\mu\text{g/ml}$  に低下した。この際の  $T_{1/2}$ , 分布容積 (Vd), 血中濃度曲線下面積 (AUC) は、それぞれ前者で 2.26 時間, 11.39 l, 28.69 h· $\mu\text{g/ml}$ , 後者で 2.11 時間, 11.06 l, 27.83 h· $\mu\text{g/ml}$  の値をとり、両製剤は近似の pharmacokinetic parameter を示した。

一方、HBK の vial 製剤と DKB との比較では、両剤ともに類似の血中濃度推移を示したものの、本剤の方が若干高値をとり、また AUC において DKB の 19.73 h· $\mu\text{g/ml}$  よりも大きく、bioavailability の点ですぐれていることが示唆された。

腎機能正常者における HBK, DKB の尿中濃度は、筋注後最初の 2 時間に最高値 400  $\mu\text{g/ml}$  前後に達し、筋注後 8 時間までの累積尿中回収率は、HBK では ampule 製剤, vial 製剤ともに 68% 前後、DKB のそれは約 60% であった。

Aminoglycoside 剤は腎排泄型薬剤のため、血中濃度、尿中濃度、尿中回収率などは腎機能の影響を受けやすい。HBK についても腎機能障害時の適正使用に関連して、その際の薬動学的解析が今後とも必要であろう。

内科領域の尿路感染症および呼吸器感染症 10 例に HBK を臨床使用し、効果判定可能症例 9 例中 6 例に著効ないし有効、1 例にやや有効、2 例に無効の成績を得た。無効症例のうち、症例 8 は基礎疾患に脳血管障害を有し、しかも留置カテーテルを装着している慢性膀胱炎症例で、宿主側要因が大きく影響したものと推察された。症例 9 は気管支喘息に *P. aeruginosa* 感染を合併した症例である。このような日和見病原菌による難治性の呼吸器感染症には、本剤の安全性の点からみても増量使用が必要であったと思われる。

今回、易出血性の急性骨髄性白血病に合併した肺炎症例に HBK の点滴静注法を試み、原因菌の *P. aeruginosa* は除菌されなかったが、臨床的には有効の結果を得た。本剤 100 mg, 1 時間点滴静注時の最高血中濃度は、点滴終了時に 7.71  $\mu\text{g/ml}$  と、同量筋注時の最高濃度より若干高値ではあるが、その後はともに類似の血中濃度推移をとるとされている<sup>2)</sup>。HBK の安全性は DKB より高いことが知られており<sup>2)</sup>、100 mg, 1 時間点滴静注ならば血中濃度は安全域から逸脱しないと推察される。今後、適応疾患に対して本剤の点滴静注法が試みられてもよいものと考えられる。

今回の検討では BUN の軽度上昇、尿中顆粒円柱の出現、尿中  $\beta_2\text{-m}$  排泄量の増加などの腎障害が 1 例経験された。本症例は抗癌剤も併用されているため、その因果関係は明らかでないが、Aminoglycoside 剤に共通した



Table 8 Serum Levels of HBK  
Healthy volunteers, cross over (N= 5) 100mg, IM inj.

Drug		Case	Serum levels ( $\mu\text{g/ml}$ )						
			1/4	1/2	1	2	4	6	8hrs
HBK	Ampule	T.T.	5.57	8.66	6.00	4.02	3.00	1.28	0.71
		T.T.	6.40	9.00	7.64	4.60	2.42	1.51	0.88
		T.K.	4.92	7.86	7.32	5.24	2.90	1.92	0.96
		M.T.	5.92	6.64	7.72	5.36	3.46	1.61	0.67
		Y.C.	5.02	6.00	6.20	4.76	2.92	1.56	0.76
		Mean	5.57	7.23	6.98	4.80	2.94	1.58	0.80
	$\pm\text{SD}$	$\pm 0.62$	$\pm 1.20$	$\pm 0.82$	$\pm 0.54$	$\pm 0.37$	$\pm 0.23$	$\pm 0.12$	
	Vial	T.T.	6.40	8.66	7.40	4.90	2.26	1.24	0.52
		T.T.	6.21	6.60	7.19	5.20	2.87	1.36	0.75
		T.K.	5.39	7.80	7.19	3.95	2.66	1.46	0.84
		M.T.	5.39	8.10	7.38	6.80	3.32	1.63	0.78
Y.C.		4.70	5.80	5.72	4.03	2.74	1.40	0.58	
Mean		5.62	7.39	6.98	4.98	2.77	1.42	0.69	
$\pm\text{SD}$	$\pm 0.69$	$\pm 1.17$	$\pm 0.71$	$\pm 1.15$	$\pm 0.38$	$\pm 0.14$	$\pm 0.14$		
DKB	T.T.	5.14	6.20	6.00	4.56	2.00	0.92	0.37	
	T.T.	5.21	6.82	5.80	4.35	2.50	1.35	0.66	
	T.K.	4.98	6.59	6.00	3.91	1.82	0.92	0.48	
	M.T.	4.18	5.30	4.51	2.40	1.61	0.80	0.32	
	Y.C.	4.65	5.00	4.32	2.52	1.44	0.82	0.44	
	Mean	4.83	5.98	5.33	3.55	1.87	0.96	0.45	
	$\pm\text{SD}$	$\pm 0.42$	$\pm 0.80$	$\pm 0.84$	$\pm 1.02$	$\pm 0.41$	$\pm 0.22$	$\pm 0.13$	

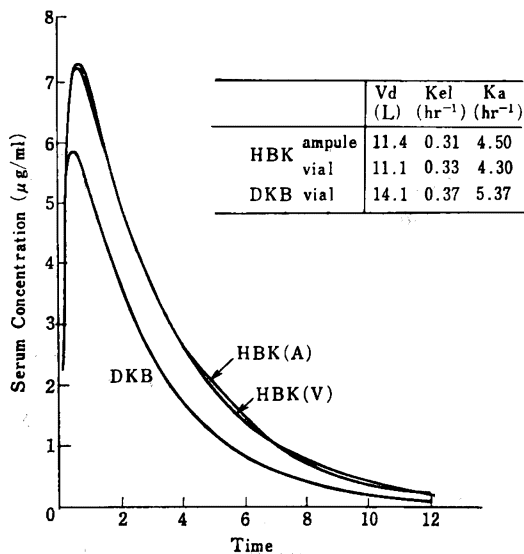


Fig. 8 Serum Concentration of HBK (ampule, vial) and DKB in Man after IM Injection at 100mg

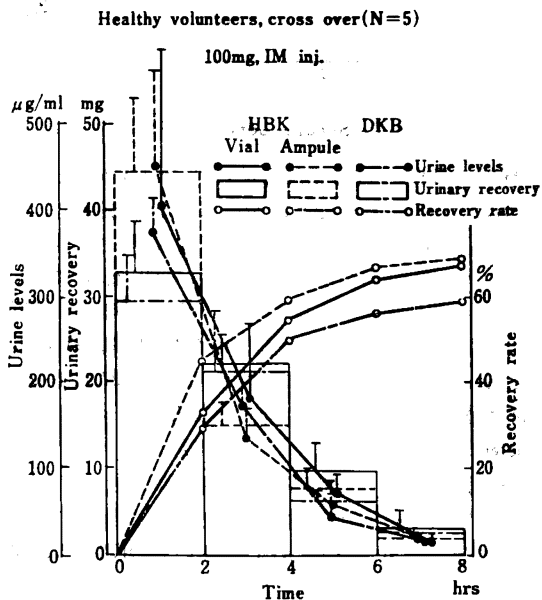


Fig. 9 Urinary Excretion of HBK

Table 9 Pharmacokinetic Parameters of HBK  
Healthy volunteers, cross over (N=5) 100mg, IM inj.

Drug	Case	Ka (h <sup>-1</sup> )	Kel (h <sup>-1</sup> )	T1/2 (h)	Vd (L)	AUC (h·μg/ml)	Ctot. (ml/min)	Cren. (ml/min)	
HBK	Ampule	T.T.	6.070	0.287	2.41	13.23	26.31	63.35	58.13
		T.T.	4.618	0.395	1.75	9.47	26.71	62.40	42.66
		T.K.	3.621	0.311	2.23	10.50	30.58	54.50	38.52
		M.T.	3.855	0.296	2.34	10.70	31.56	52.80	35.29
		Y.C.	4.357	0.271	2.56	13.05	28.27	58.96	47.72
	Mean	4.504	0.312	2.26	11.39	28.69	58.40	44.46	
	±SD	±0.9602	±0.049	±0.31	±1.67	±2.32	±4.67	±8.95	
	Vial	T.T.	4.485	0.409	1.69	9.51	25.70	64.85	44.33
		T.T.	4.779	0.303	2.27	11.35	29.06	57.36	39.36
		T.K.	4.310	0.362	1.92	10.80	25.61	65.09	44.59
M.T.		3.200	0.314	2.21	9.47	33.61	49.59	45.83	
Y.C.		4.731	0.281	2.47	14.16	25.16	66.25	52.03	
Mean	4.301	0.334	2.11	11.06	27.83	60.63	45.23		
±SD	±0.6441	±0.051	±0.31	±1.92	±3.59	±7.10	±4.54		
DKB	T.T.	4.168	0.367	1.89	12.22	22.30	74.75	50.55	
	T.T.	5.222	0.308	2.25	12.91	25.13	66.31	45.48	
	T.K.	4.221	0.406	1.71	12.02	20.48	81.40	42.56	
	M.T.	5.458	0.406	1.71	16.17	15.23	109.44	84.56	
	Y.C.	7.755	0.374	1.85	17.24	15.52	107.41	60.97	
	Mean	5.365	0.372	1.88	14.11	19.73	87.86	56.82	
±SD	±1.456	±0.040	±0.22	±2.42	±4.31	±19.53	±17.01		

Table 10 Urinary Excretion of HBK  
Healthy volunteers, cross over (N=5) 100mg, IM inj.

Drug	Case	0-2 h		2-4 h		4-6 h		6-8 h		0-8 h Recovery rate (%)	
		Levels (μg/ml)	Recovery (mg)	Levels (μg/ml)	Recovery (mg)	Levels (μg/ml)	Recovery (mg)	Levels (μg/ml)	Recovery (mg)		
HBK	Ampule	T.T.	547.0	51.4	82.0	14.0	100.0	10.8	22.2	2.2	78.4
		T.T.	586.0	51.6	132.0	18.6	34.5	5.4	7.4	2.0	77.6
		T.K.	292.0	40.3	120.0	12.6	64.0	6.1	14.4	1.6	60.7
		M.T.	341.0	31.4	182.0	16.4	58.0	8.6	26.8	2.4	58.7
		Y.C.	478.0	46.8	158.0	12.2	48.5	6.9	22.4	2.1	68.0
	Mean	448.8	44.3	134.8	14.8	61.0	7.6	18.6	2.1	68.7	
	±SD	±128.0	±8.5	±38.0	±2.7	±24.5	±2.2	±7.7	±0.3	±9.2	
	Vial	T.T.	710.0	38.3	205.0	16.8	65.5	6.2	16.0	3.0	64.3
		T.T.	422.0	24.5	320.0	22.4	107.0	11.8	12.8	2.2	60.9
		T.K.	242.0	29.5	98.0	22.5	46.5	7.2	10.0	2.0	61.3
M.T.		320.0	38.4	143.0	26.0	72.0	13.7	29.2	6.7	84.8	
Y.C.		330.0	32.3	128.0	23.0	63.0	9.5	17.8	2.1	67.0	
Mean	404.8	32.6	178.8	22.1	70.8	9.7	17.2	3.2	67.7		
±SD	±182.2	±5.9	±88.1	±3.3	±22.3	±3.1	±7.4	±2.0	±9.9		
DKB	T.T.	358.0	38.0	89.0	15.8	27.0	5.5	15.8	2.6	61.9	
	T.T.	334.0	27.4	173.0	22.0	63.5	8.3	21.6	2.3	59.9	
	T.K.	408.0	23.3	218.0	18.5	72.0	5.3	17.2	2.1	49.1	
	M.T.	422.0	30.4	210.0	33.2	36.0	5.7	16.2	2.3	71.6	
	Y.C.	334.0	28.1	150.0	15.9	47.5	5.2	14.2	2.8	51.9	
	Mean	371.2	29.4	168.0	21.1	49.2	6.0	17.0	2.4	58.9	
±SD	±41.5	±5.4	±52.1	±7.2	±18.7	±1.3	±2.8	±0.3	±8.9		

Table 11 Clinical Results with HBK

No.	Case	Clinical diagnosis	Isolated organisms	HBK		Response		Side effect	Remarks
				Daily dose (mg)	Days	Clinical	Bacteriol.		
1	H.Y. 71/F	Acute cystitis	<i>P. aeruginosa</i>	50 × 2 IM	10	Good	Eradicated	—	LC
2	M.H. 59/M	Acute pyelonephritis	<i>C. freundii</i>	50 × 2 IM	7	Excellent	Eradicated	—	Myocardial infarction
3	K.H. 20/M	Acute pyelonephritis	<i>P. aeruginosa</i>	50 × 2 IM	5	Excellent	Eradicated	—	Postcystoscopy
4	N.I. 70/F	Acute pyelonephritis (susp.)	<i>E. coli</i> ?	50 × 2 IM	4	Inevaluable	Inevaluable	—	Pancreas carcinoma
5	Y.T. 34/M	Chronic cystitis	<i>P. mirabilis</i>	50 × 2 IM	7	Good	Eradicated	—	Membranous lipodystrophy
6	H.K. 72/F	Chronic cystitis	<i>P. rettgeri</i> <i>E. coli</i>	50 × 2 IM	7	Fair	Decreased Eradicated	—	Parkinsonisms CVD, Catheter
7	T.S. 60/M	Chronic cystitis	<i>P. aeruginosa</i>	75 × 2 IM	10	Good	Eradicated	—	CVD, Catheter
8	K.W. 46/M	Chronic cystitis	<i>P. mirabilis</i>	50~100 × 2 IM	14	Poor	Persisted	—	CVD, Catheter
9	Y.I. 26/M	Infected bronchial asthma	<i>P. aeruginosa</i> <i>H. parainfluenzae</i>	50 × 2 IM	5	Poor	Persisted	—	Bronchial asthma
10	G.N. 56/M	Pneumonia	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>	100 × 2 DI	15	Good	Persisted	—	AML

Table 12 Laboratory Findings before and after HBK Administration

Case			RBC (× 10 <sup>4</sup> )	Hb (g/dl)	Plate. (× 10 <sup>4</sup> )	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	Al-P (BLU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	H.Y.	B	228	7.8	15.3	72	31	2.9	10.6	0.8
		A	250	8.6	14.0	53	29	3.0	5.0	0.7
2	M.H.	B	400	12.8	16.3	132	46		27.0	1.0
		A	415	13.1	24.7	20	12		16.0	1.0
3	K.H.	B	500	14.8	19.3	11	7	2.1	17.9	1.1
		A	500	14.4	20.2	11	8	2.0	15.5	1.2
4	N.I.	B	297	9.1	40.0	11	9	8.1	26.7	2.1
		A	270	8.2	47.5	12	11	6.5	18.0	1.7
5	Y.T.	B	445	13.9	34.5	18	10	1.9	16.3	0.9
		A	438	13.7	28.3	15	12	1.6	17.2	0.8
6	H.K.	B	450	12.9	25.7	16	9	1.5	9.8	0.6
		A	468	13.3	42.8	13	8	1.8	10.2	0.7
7	T.S.	B	449	14.0	16.1	12	8	1.8	17.9	0.9
		A	426	13.5	23.5	15	12	1.7	15.6	1.0
8	K.W.	B	401	12.6	43.1	42	111	4.0	9.4	0.4
		A	433	13.7	41.7	28	65	3.8	7.3	0.4
9	Y.I.	B	464	13.7	45.9	21	14	1.7	10.4	0.9
		A	462	13.7	52.6	23	16	1.7	11.2	0.8
10	G.N.	B	337	9.8	8.7	34	21	2.5	8.0	0.6
		A	210	6.1	16.1	20	8	2.8	29.0	1.1

副作用でもあり、今後とも高齢者、腎機能障害者などには第8脳神経障害も含めて十分な監視が必要であろう。

文 献

- 1) KONDO, S.; K. INUMA, H. YAMAMOTO, K. MAEDA & H. UMEZAWA: Syntheses of 1-N-{{(s)-4-amino-2-hydroxybutyryl}-kanamycin B and -3', 4'-dideoxykanamycin B active

against kanamycin-resistant bacteria. *J. Antibiotics* 28: 412~415, 1973

- 2) 第31回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム II, HBK, 1983.
- 3) 上田泰綱: アミノ配糖体薬, 吸収, 分布, 代謝, 排泄 5c 1) ヒト: 成人 (山路武久), 172~191 頁, 南江堂, 1985

## STUDIES ON HBK

ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, MASAHISA OHMORI, KOHYA SHIBA,

TAKEHISA YAMAJI, TOSHIO HOJYO, MASANOBU KAJI

SHIN'ICHIRO OKUDA, KUMIKO NAGUMO and TADASHI MIYAHARA

The Second Department of Internal Medicine,

The Jikei University School of Medicine

YASUSHI UEDA

The Jikei University School of Medicine

HBK, a new aminoglycosidic antibiotic, was studied fundamentally and clinically with following results.

### 1. Antibacterial activity

As to the distribution of MICs of HBK for fresh clinical isolates of gram negative rods, *E. coli* and *K. pneumoniae* were inhibited of growth at concentrations of 0.2~ $\geq$ 100  $\mu$ g/ml, *E. cloacae* at 0.78~25  $\mu$ g/ml, *C. freundii* at 0.39~12.5  $\mu$ g/ml, *S. marcescens* at 1.56~ $\geq$ 100  $\mu$ g/ml and *P. aeruginosa* at 0.2~12.5  $\mu$ g/ml. Thus, HBK showed high activities even against DKB resistant strains.

### 2. Absorption and excretion

No significant difference was seen in blood level and urinary excretion between ampule preparation and vial preparation of HBK.

Following one single intramuscular dose of 100 mg of HBK (in vial) and DKB, blood level reached its peak at 30 min after the injection for both drugs with the peak level being 7.39  $\mu$ g/ml for the former and 5.98  $\mu$ g/ml for the latter. Subsequently, the blood levels decreased gradually with half-lives of 2.11 hr and 1.88 hr, respectively. The cumulative urinary recovery rate within the first 8 hr was 67.7% for HBK and 58.9 for DKB.

### 3. Clinical results

Clinically, HBK was used in the treatment of 10 cases. The clinical results for 9 assessable cases were excellent in 2 cases, good in 4 cases, fair in 1 case and poor in 2 cases.

As the side effects, mild renal damage was seen in 1 case which received HBK as i. v. drip infusion.