

Aminoglycoside 系抗生物質 KW-1062 の抗菌作用

佐藤 清・荒木義孝・福井正憲・丸茂博大

協和醸酵工業医薬研究所

KW-1062 は *Micromonospora sagamiensis* var. *nonreducans* nov. sp. MK-62 によって産生される Aminoglycoside 系に属する新規抗生物質である^{1,2)}。本物質は Fig. 1 に示される化学構造を有する硫酸塩で GM-C_{1a} の 6'-NH₂ が 6'-NHCH₃ になったものである³⁾。本物質の *in vitro* および *in vivo* の抗菌力を知る目的で GM を対照薬剤として検討したので、その結果を報告する。

I. 実験材料と実験方法

1. 試験管内抗菌力の測定

当研究所保存菌株および臨床分離株に対する試験管内抗菌力の測定は、日本化学療法学会感受性測定法に準じて行なった。すなわち、Tryptsoya (TS) Broth (ニッスイ) で 1 夜培養した菌液を薬剤の倍数希釈を含む Heart infusion agar (HIA) (栄研) 上に白金耳で画線塗抹し、37°C、18 時間培養後、MIC (μg/ml) を求めた。なお、*Streptococcus*, *Cory. diphtheriae* については、10% ウサギ新鮮血液加 HIA を用い、また、*Neisseria* については G. C. 培地 (ニッスイ) を用いた。さらに嫌気性菌については、前培養に GAM Broth (ニッスイ)、測定用培地に GAM 寒天 (ニッスイ) を用い、Gas Pak 法 (BBL) で培養した。

2. 試験管内獲得耐性

Sta. aureus 209-P, *E. coli* NIHJC-2, *Ps. aeruginosa* BMH 1 および *Pr. vulgaris* ATCC 6897 を試験菌として、薬剤の倍数希釈濃度系列を含む Brain heart infusion (BHI) broth (Difco) を用い、37°C 20 時間培養を 1 世代とする増量継代法によって耐性獲得状況をみた。

3. 抗菌力におよぼす諸因子の影響

KW-1062 の抗菌力におよぼす培地 pH、接種菌量お

よび血清の影響を *Sta. aureus* 209-P, *E. coli* NIHJC-2, *Ps. aeruginosa* BMH 1, *Pr. vulgaris* ATCC 6897 を試験菌として HIA の寒天平板希釈法により、37°C 18 時間培養後、MIC の変動により検討した。

4. 蛋白結合率

アルブミン、薬剤はすべて 1/15M phosphate buffer (pH 7.2) に溶解して用いた。

(1) ゲル濾過法 (Sephadex G-25)

Bovine serum albumin (BSA : powder, Frac. v) 又は、Human serum albumin (HSA : powder Frac. v) の 25% と薬剤 100 μg/ml を 37°C、30 分接触させ、あらかじめ buffer で平衡させた Sephadex G-25 の column (0.9×30 cm) に apply して、5°C 下、Fractionation を 1ml/frac. で行った。各 Fraction の蛋白及び薬剤濃度はそれぞれ 280mμ の吸収、および Bioassay 法で求めた。Bioassay は、*B. subtilis* ATCC 6633 の胞子液を検定菌として使用した⁴⁾。

(2) 平衡透析法

内容積 15ml の Vial ビンを用い、25% BSA を 3ml Visking tube (20/32 型) に閉じこめ、外液として buffer 9ml を用い、内、外液にそれぞれ薬剤濃度をあらかじめ、100, 50, 25, 12.5 μg/ml を溶解せしめておいた。次いで反応液 (3ml+9ml=12ml) の Volume が変化しないように密閉してから、5°C (冷室) で 15 時間放置し、内、外液の free の薬剤濃度を平衡に達せしめた。その外液の薬剤濃度を Bioassay 法により求め、アルブミンを用いない時の薬剤濃度を Control として蛋白結合率を算出した⁵⁾。

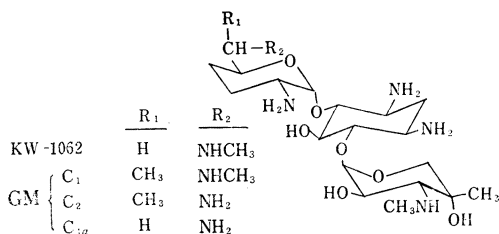
5. 殺菌作用

Ps. aeruginosa PS-16 または *E. coli* NIHJC-2 を用い、BHI broth の 1 夜培養液を同培地で 10⁻³ 希釈し 37°C で振盪しながら菌数が 10⁷ cells/ml まで preincubation した。続いて薬剤を添加し、以後経時的に一定量の培養液を採取し、18 時間 HIA 混濁培養後の集落数から生菌数を算出した。

6. 不活化酵素に対する安定性

(1) 粗酵素液調整

臨床分離株 *Ps. aeruginosa* KY 8510 を用い、BHI Broth の 1 夜培養液を新たな BHI broth 1l に接種し、37°C で 3 時間培養する。この菌液を遠沈集菌し、M/10



0-2-amino-6-(2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-erythro-hexopyranosyl)-(1→4)-0-[3-deoxy-4-C-methyl-3-(methylamino)-β-L-arabinopyranosyl]→(1-6))-2-deoxy-D-streptamine
C₂₀H₄₁N₅O₇ M. W. 463.58

TMK soln. (0.06M KCl, 0.01M Mg(COCH₃)₂, 0.006M 2-mercaptoethanol 加 M/10 Tris buffer (pH 7.8) で 3 回洗浄後, M/10 TMK soln. 10ml に懸濁する。超音波処理 (10KC, 10 分間) で, 菌体を破碎し, 8,000r. p. m. 5 分間遠心後, さらに 10,500g 60 分間超遠心を行なう。得られる上清を TMK soln. で冷室中 2 時間透析し, 粗酵素液として用いた。酵素蛋白濃度は FOLIN 法により求めた。

反応混合液	粗酵素液 (蛋白 1 mg/ml)	0.3 ml
	40 mM ATP	0.1 ml
	2 mM CoA	0.1 ml
	1 mM antibiotic	0.1 ml
	TMK soln.	0.4 ml

反応混合液を 37°C で incubate しながら経時的に反応混合液を採取し, 100°C 2 分間熱処理により酵素を失活させ, その各検体について残存力価の Bioassay と PPC による Bioautography を検討した⁶⁾。

(2) Bioassay

B. subtilis ATCC 6633 を検定菌とした Cup 法を用いた。

(3) Bioautography

No. 51 A 2×40 (東洋濾紙) に, 経時的に反応混合液の

各検体を 10 μl スポットした後, CHCl₃ : MeOH : 17% NH₄OH (2 : 1 : 1) 下層で展開し, *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌に抗菌活性物の同定を行なった。

7. 実験的マウス感染症に対する治療効果

(1) 感染菌液の調製と感染菌量

下記各種使用菌を BHI または T. S. Broth にて, 1 夜培養し遠沈菌体を suspension medium (×1/10 BHI Broth) に懸濁し, 所定の菌濃度に希釈調製する。この菌液をマウスの腹腔内に 0.5ml 接種した。

<i>Sta. aureus</i> SMITH	1.8×10 ⁸
<i>Str. pyogenes</i> S 23	2.7×10 ⁷
<i>Str. pneumoniae</i> III	4.4×10 ⁸
<i>E. coli</i> GN 2411-5	3.6×10 ⁶
<i>K. pneumoniae</i> 8045	1.4×10 ⁸
<i>Pr. mirabilis</i> 1287	1.8×10 ⁸
<i>Ps. aeruginosa</i> BMH 1	3.0×10 ⁸
<i>Ps. aeruginosa</i> KY 8510	6.6×10 ⁷
<i>Ps. aeruginosa</i> KY 8511	2.0×10 ⁸
<i>Ps. aeruginosa</i> KY 8512	3.0×10 ⁷
<i>Ps. aeruginosa</i> KY 8516	3.0×10 ⁸

(cells/マウス)

Table 1 Antibacterial spectrum of KW-1062 and GM

MIC (μg/ml)

Organism	KW-1062	GM	Organism	KW-1062	GM
<i>Sta. aureus</i> 209-P	0.1	0.1	<i>E. coli</i> GN 2411-5	0.4	0.4
<i>Sta. aureus</i> Smith	0.1	0.1	<i>E. coli</i> Juhl	0.4	0.78
<i>Sta. aureus</i> 6538-P	0.2	0.1	<i>E. coli</i> 1299	0.78	0.78
<i>Sta. aureus</i> Neuman	0.2	0.2	<i>E. coli</i> 3100	0.78	0.78
<i>Sta. aureus</i> FS-77	0.1	0.1	<i>Sal. typhosa</i> ATCC 9992	0.4	0.78
<i>Sta. epidermidis</i>	0.1	0.1	<i>Sal. paratyphi</i> A. 41-N-22	0.78	0.78
<i>Str. pyogenes</i> S 23	3.12	3.12	<i>Sal. typhimurium</i> E-9	0.4	0.2
<i>Str. pyogenes</i> Cook	1.56	1.56	<i>Sal. enteritidis</i> G-14	0.78	0.78
<i>Str. faecalis</i> ATCC 10541	6.25	6.25	<i>Sh. dysenteriae</i> EW-3	0.2	0.2
<i>Str. pneumoniae</i> I	6.25	3.12	<i>Sh. flexneri</i> 2a Komagome B III	0.78	0.4
<i>Str. pneumoniae</i> II	6.25	12.5	<i>Sh. boydii</i> EW-30	0.78	0.4
<i>Str. pneumoniae</i> III	3.12	3.12	<i>Sh. sonnei</i> 9290	0.78	0.78
<i>Cory. diphtheriae</i> PW-8	0.78	0.78	<i>K. pneumoniae</i> 8045	0.2	0.2
<i>S. lutea</i> ATCC 9341	0.4	0.4	<i>K. pneumoniae</i> KY 4274	0.78	0.4
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.05	0.05	<i>Pr. mirabilis</i> 1287	1.56	1.56
<i>B. anthracis</i>	0.2	0.2	<i>Pr. vulgaris</i> 6897	0.78	0.78
<i>Cl. tetani</i>	>100	>100	<i>Pr. morgani</i> KY 4298	0.78	0.78
<i>My. smegmatis</i> 10143	0.78	0.78	<i>Pr. rettgeri</i> KY 4288	0.4	0.4
<i>My. smegmatis</i> 607	0.78	0.4	<i>Ps. aeruginosa</i> BMH 1	0.78	0.78
<i>N. gonorrhoeae</i> 11D-838	0.4	0.4	<i>Ps. aeruginosa</i> BMH 10	0.2	0.2
<i>N. meningitidis</i> 11D-850	0.4	0.4	<i>Ps. aeruginosa</i> NCTC 10490	0.4	0.4
<i>E. coli</i> NIHJC-2	0.4	0.4	<i>Ps. aeruginosa</i> PS-16	1.56	1.56
<i>E. coli</i> NIH	0.4	0.4	<i>S. marcescens</i> 177	0.78	0.78

(2) 使用マウス

dd 系, ♂, 18±1g, 1 群 10 匹を使用した。

(3) 治療効果判定

感染後7日間マウスの生死を観察し, MILLER-TAINTE 法により ED_{50} (mg/kg) を算出した。

II. 実験結果

1. 抗菌スペクトル

KW-1062 は Table 1 に示すとおり, GM と同様グラム陽性菌および陰性菌に対し広範囲に強い抗菌活性を示した。ただ, *Streptococcus* 群には他のグラム陽性菌に

比べ抗菌力が弱く, 嫌気性菌には抗菌力を示さなかった。このような成績は, GM にも同様に認められた。

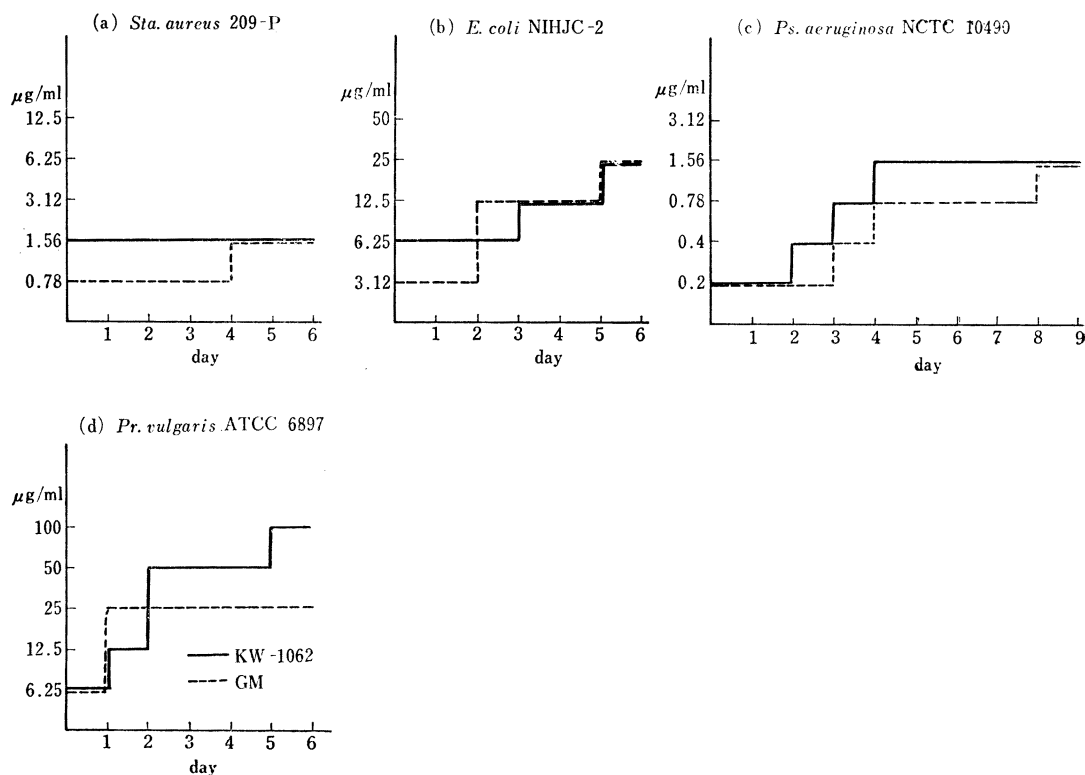
2. 感受性分布

数種の臨床分離株の KW-1062 感受性分布は, Table 2 のとおりである。*Sta. aureus* については, KW-1062 は GM と同様に, 0.1~0.2 μ g/ml を中心とする分布を示した。*Ps. aeruginosa* については, KW-1062, GM それぞれ 0.4~1.56 μ g/ml, 0.4~0.78 μ g/ml を中心とする分布を示し, *Ps. aeruginosa* の GM 感受性の方が KW-1062 よりやや良好であった。*Proteus* sp. の感受

Table 2 Susceptibility of clinical isolates

Organism	Antibiotic	MIC (μ g/ml)													
		<0.05	0.05	0.1	0.2	0.4	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Sta. aureus</i> (12)	KW-1062		1	3	6	1	1								
	GM			5	4	2	1								
<i>E. coli</i> (34)	KW-1062				5	14	8	1	2			2		2	
	GM				5	17	6	1	1	1		1	2		
<i>Ps. aeruginosa</i> (58)	KW-1062			1	1	8	25	11	3	1				1	7
	GM				3	27	14	4	1	1			1		7
<i>Proteus</i> sp. (15)	KW-1062					10	2	3							
	GM					8	4	2	1						

Fig. 2 Development of resistance of bacteria to KW-1062 and GM



性分布は、KW-1062, GM とともに $0.4 \mu\text{g/ml}$ にピークを示した。又、これらの臨床分離株のうち *E. coli* と *Ps. aeruginosa* については一部耐性株が認められ、その割合は KW-1062, GM はほぼ同程度であった。

3. 耐性獲得

Sta. aureus 209-P, *E. coli* NIHJC-2, *Ps. aeruginosa* NCTC 10490 および *Pr. vulgaris* ATCC 6897 の増量継代法による耐性獲得の経過を Fig. 2 に示した。*Sta. aureus* 209-P の耐性上昇は起こりにくく、一方グラム陰性桿菌 3 株の KW-1062, GM に対する耐性の獲得は段階的にはほぼ同様に経過した。

4. 抗菌作用に対する各種因子の影響

培地 pH : KW-1062 の抗菌活性はアルカリ側で強く、酸性側で弱くなる傾向にあった (Table 3)。

接種菌量 : KW-1062 の各試験菌に対する MIC 値は、 $10^5 \sim 10^8$ cells/ml の範囲以内でその変動が小さく、 10^9 cells/ml 接種の高菌量でわずかの上昇が見られた (Ta-

ble 3)。

血清添加 : ヒトおよび仔牛血清の 50% 培地添加まで MIC の変動をみたが、いずれの試験菌に対してもその変化は軽度であった (Table 4)。

これら KW-1062 の諸成績は GM についても、同様に認められた。

5. 血清アルブミンとの結合性

BSA, HSA に対する結合率の成績を Table 5 (a), (b) に示した。KW-1062 の蛋白結合率は、測定方法により測定値の違いはあるが、BSA 33.2~37%, HSA 0~4% を示し、この成績は GM とほぼ同じであった。またゲル濾過法の V_e によっても両剤の結合率に大差のないことが知られた。結合率には動物種差が認められ、ヒト血清との結合性はきわめて低いと考えられる。一方 BSA を用いたとき KW-1062 の結合型に抗菌活性のあるものが認められた。

6. 殺菌作用

Table 3 Effect of medium pH and inoculum size on antibacterial activity of KW-1062 and GM

Factor		MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
		<i>Sta. aureus</i> 209-P		<i>E. coli</i> NIHJC-2		<i>Ps. aeruginosa</i> BMH 1		<i>Pr. vulgaris</i> ATCC 6897	
		KW-1062	GM	KW-1062	GM	KW-1062	GM	KW-1062	GM
pH	5	1.56	0.78	1.56	1.56	0.78	0.78	3.12	1.56
	6	1.56	0.78	1.56	1.56	0.78	0.78	3.12	1.56
	7	0.2	0.2	0.4	0.4	0.4	0.2	0.78	0.78
	8	0.2	0.1	0.4	0.2	0.2	0.1	0.4	0.4
	9	0.2	0.1	0.4	0.2	0.1	0.1	0.4	0.2
Inoculum size (cells/ml)	10^9	0.2	0.2	3.12	1.56	0.78	0.4	3.12	3.12
	10^8	0.1	0.1	0.78	0.4	0.78	0.4	1.56	1.56
	10^7	0.1	0.05	0.78	0.4	0.4	0.2	0.78	0.78
	10^6	0.1	0.05	0.78	0.4	0.4	0.2	0.78	0.78
	10^5	0.1	0.05	0.78	0.4	0.4	0.1	0.4	0.4

Table 4 Effect of serum in medium on antibacterial activity of KW-1062 and GM

Serum (%)		MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
		<i>Sta. aureus</i> 209-P		<i>E. coli</i> NIHJC-2		<i>Ps. aeruginosa</i> BMH 1		<i>Pr. vulgaris</i> ATCC 6897	
		KW-1062	GM	KW-1062	GM	KW-1062	GM	KW-1062	GM
Human	0	0.1	0.2	0.78	0.4	1.56	1.56	1.56	0.78
	25	0.2	0.2	0.78	0.4	1.56	1.56	1.56	0.78
	50	0.2	0.2	0.78	0.2	1.56	1.56	0.78	0.4
Calf	0	0.2	0.1	0.4	0.4	0.4	0.4	0.78	0.4
	5	0.2	0.2	0.4	0.4	0.78	0.4	0.78	0.4
	10	0.2	0.2	0.4	0.4	0.78	0.4	0.78	0.4
	25	0.2	0.2	0.4	0.4	1.56	0.78	0.78	0.4
	50	0.4	0.4	0.78	0.4	1.56	1.56	0.78	0.78

Table 5 Extent of protein-binding of KW-1062 and GM

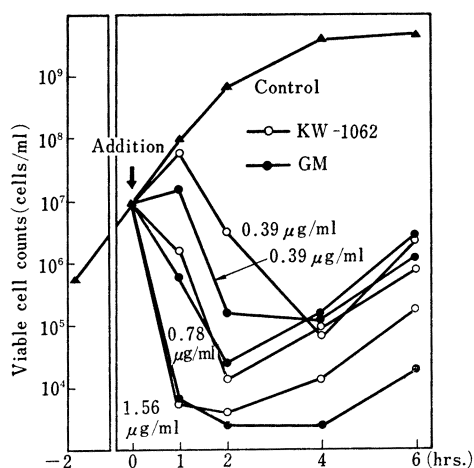
(a) Gel filtration method

		Per cent bound	% of inactive bound	% of active bound	Ve value of free antibiotics
B S A	KW-1062	37	25.4	11.6	15 ml
	GM	41.2	41.2	0	16
H S A	KW-1062	4	4	0	16
	GM	3.5	3.5	0	16

Ve : Elution volume (maximum)

(b) Equilibrium dialysis method

antibiotics	serum	B S A				H S A			
		100 $\mu\text{g/ml}$	50	25	12.5	100 $\mu\text{g/ml}$	50	25	12.5
KW-1062		4	12	33.2	28	0	0	0	0
GM		0	0	0	20	0	0	0	0

Fig. 3 Bactericidal effect of KW-1062 and GM against *E. coli* NIHJC-2

Ps. aeruginosa PS-16, *E. coli* NIHJC-2 を試験菌として KW-1062 および GM の殺菌作用を Fig. 3, 4 に示した。各菌に対し MIC 濃度以上の添加条件では、添加直後から急速な生菌数の減少がみられ、著明な殺菌作用が認められた。KW-1062 の殺菌効果は GM とほぼ同程度であった。なお、*E. coli* NIHJC-2 の場合には、2 時間後から増菌傾向がみられた。

7. 不活化酵素に対する安定性

Ps. aeruginosa KY 8510 から調製した粗酵素を用いたアセチル化反応の結果を Fig. 5, 6 に示した。KW-1062 は反応中力価の減少は見られないのに対し、GM は反応とともに力価が減少し 60 分で残存力価約 30% を示し、それ以降の減少は、わずかであった。PPC の Bioautogram の結果から、GM は成分中 C_{1a} が 20 分後、 C_2 が 120 分後にそれぞれ抗菌力を消失していることがわかつ

た。

8. 感染治療効果

マウス腹腔内接種による各種感染症に対し、KW-1062

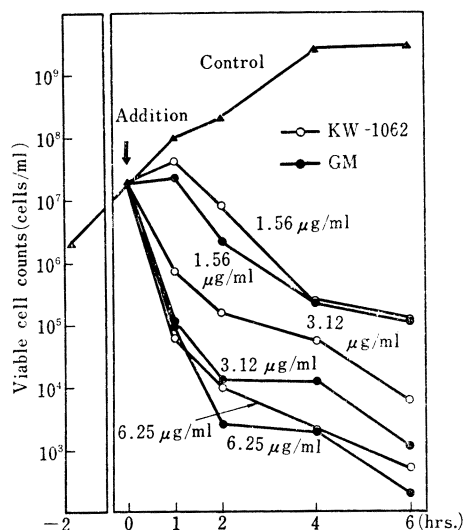
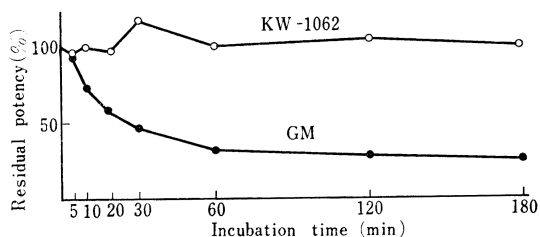
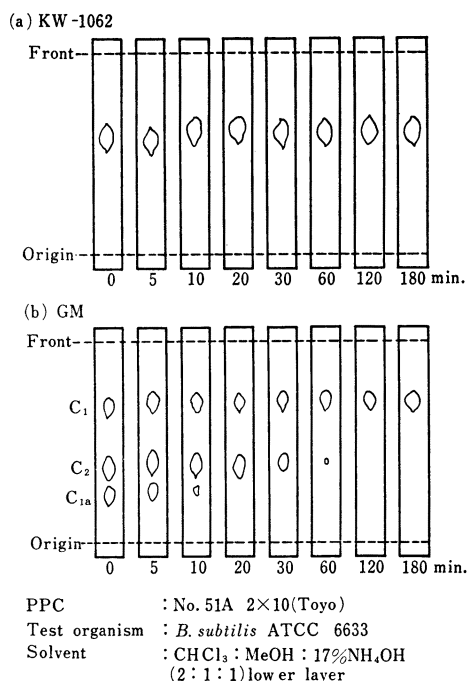
Fig. 4 Bactericidal effect of KW-1062 and GM against *Ps. aeruginosa* PS-16Fig. 5 Residual potency of reaction mixture in enzymatic inactivation by *Ps. aeruginosa* KY 8510

Table 6 Protective activity of KW-1062 and GM against experimental bacterial infection in mice

Organism	Challenge (cells/mouse i. p.)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		ED ₅₀ (mg/kg s. c.)		ED ₅₀ (mg/kg i. v.)	
		KW-1062	GM	KW-1062	GM	KW-1062	GM
<i>Sta. aureus</i> Smith	1.8×10^8	0.1	0.1	0.28	0.21	0.39	0.28
<i>Str. pyogenes</i> S 23	2.7×10^7	3.12	3.12	17.7	11.8	—	—
<i>Str. pneumoniae</i> III	4.4×10^8	3.12	3.12	6.6	7.7	—	—
<i>E. coli</i> GN 2411-5	3.6×10^6	0.4	0.4	10.8	10.7	4.0	3.7
<i>K. pneumoniae</i> 8045	1.4×10^8	0.2	0.2	5.7	7.7	—	—
<i>Pr. mirabilis</i> 1287	1.8×10^8	1.56	1.56	10.4	10.7	—	—
<i>Ps. aeruginosa</i> BMH 1	3.0×10^8	0.78	0.78	15.0	21.4	5.9	7.0
<i>Ps. aeruginosa</i> KY 8511	2.0×10^8	25	12.5	>111	>111	—	—
<i>Ps. aeruginosa</i> KY 8512	3.0×10^7	1.56	0.78	15.4	13.8	—	—
<i>Ps. aeruginosa</i> KY 8510	6.6×10^7	0.4	1.56	7.2	17.8	—	—
<i>Ps. aeruginosa</i> KY 8516	3.0×10^8	0.78	3.12	42.0	76.6	—	—

Fig. 6 Bioautograms of reaction mixture in enzymatic inactivation by *Ps. aeruginosa* KY 8510

の皮下あるいは静脈内投与時の治療効果を Table 6 に示した。*Sta. aureus* Smith, *Str. pyogenes* S 23, *Str. pneumoniae* III, *E. coli* GN 2411-5, *K. pneumoniae* 8045 および *Pr. mirabilis* 1287 の感染症に対する KW-1062 の治療効果は, GM と同等の効果が得られた。*Ps. aeruginosa* 株の感染症では GM と同程度の治療効果を示して有効なもの, 両者とも無効なもの他に, KW-1062

の方が GM より優れた治療効果を示すものがみられた。薬剤の投与ルート差による効果を, 3 菌種の感染症を用い比較した結果では, 静脈内投与の方が皮下投与より同じかあるいは良好な成績を示した。この傾向は GM も同様であった。

III. 考 察

本報では, 新 Aminoglycoside 系抗生物質 KW-1062 の細菌学的性質を GM⁷⁻¹¹⁾と比較検討した。KW-1062 の抗菌力, 抗菌スペクトルは, ほぼ GM と同程度で強力な抗菌力とグラム陽性菌, 陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを示す抗生物質であることがわかった。KW-1062 の抗菌作用は培地 pH が低くなったり, 接種菌量が高くなるにつれ, 軽度の抗菌力の低下を示し, また, 血清添加によって, 変動は少なく, かつ強い殺菌作用を示すなど Aminoglycoside 系抗生物質の性状を示し, これらの傾向は GM と比較して大差なかった。試験管内耐性獲得でも GM と同程度の上昇が見られた。血清アルブミンとの結合性は, 使用アルブミンの動物種差が見られるが GM とそれ程大きな相違はなく, ヒト血清アルブミンとの結合は低率であった。KW-1062 の感染治療効果は, GM とほぼ同程度の成績を示し, *in vivo* においても *in vitro* と同様有効な抗生物質であることがわかった。KW-1062 と GM との唯一の細菌学的相違は, ある種の *Ps. aeruginosa* を用いて無細胞系の不活化反応を行なった場合, GM は特定の成分が抗菌力を失ない, 抗菌活性が約 1/3 に減弱するのに対し, KW-1062 は抗菌力を失なうことなく良い安定性を示すことである。このことは, その菌株が 6'-NH₂ 基をアセチル化して不活化する酵素を持つ耐性菌であり, 同位置がメチル化された KW-1062, GM-C₁ は, その反応の基質となり得ないためと考えられる。

一方、この菌を用いた感染治療試験でも KW-1062 は GM より良好な成績を示した。この種の GM 耐性菌を考慮すると、KW-1062 は一つの特色をもった GM 類似抗生物質と考えられる。

IV. 結 論

本報では、KW-1062 の抗菌作用について、以下の諸成績が得られた。

1. KW-1062 は、GM と同様、グラム陽性菌および陰性菌に作用する広範囲抗生物質であった。
2. KW-1062 の試験管内抗菌力は GM と大差なかった。
3. *Ps. aeruginosa*, *E. coli* の増殖に対し、KW-1062 は GM と同じ殺菌作用を示した。
4. 抗菌力におよぼす諸因子の影響、耐性獲得、血清アルブミンとの結合性などについて、KW-1062 の成績は GM とさほど大きな差は見られなかった。
5. KW-1062 は、ある種の GM 耐性菌に有効であった。
6. KW-1062 は、各種マウス感染症に対し GM と同程度の治療効果を示した。

文 献

- 1) OKACHI, R.; I. KAWAMOTO, S. TAKASAWA, M. YAMAMOTO, S. SATO, T. SATO & T. NARA: A new antibiotic XK-62-2(Sagamicin) I. Isolation, physicochemical and antibacterial properties. J. Antibiotics 27(10): 793~800, 1974
- 2) NARA, T.; I. KAWAMOTO, R. OKACHI, S. TAKASAWA, M. YAMAMOTO, S. SATO, T. SATO & A. MORIKAWA: New antibiotic XK-62-2(Sagamicin) II. Taxonomy of the producing organism, fermentative production and characterization of Sagamicin. J. Antibiotics 28(1): 21~28, 1975
- 3) EGAN, R. S.; R. L. DEVAULT, S. L. MUELLER, M. I. LEVENBERG, A. C. SINCLAIR & R. S. STANASZEK: A new antibiotic XK-62-2. III. The structure of XK-62-2, a new gentamicin C complex antibiotic. J. Antibiotics 28(1): 29~34, 1975
- 4) MURAKAWA, T.; Y. WAKAI & M. NISHIDA: Studies on the relationship of protein binding and Gel-affinity of antibiotics including penicillins. J. Antibiotics 23: 481~487, 1970
- 5) 橋本孝夫: 抗生物質の生体内動態に関する基礎的研究, 第1編, 血清蛋白との結合について。Chemotherapy 21: 38~44, 1973
- 6) YAGISAWA, M.; H. NAGANAWA, S. KONDO, T. TAKEUCHI & H. UMEZAWA: 6'-N-Acetylation of 3',4'-Dideoxykanamycin B by an enzyme in a resistant strain of *Pseudomonas aeruginosa*. J. Antibiotics 25(8): 495~496, 1972
- 7) WEINSTEIN, M. J.; G. M. LEUEDEMAN, E. M. ODEN & G. H. WAGMAN: Gentamicin, a new broad spectrum antibiotic complex. Antimicro Agents & Chemoth. 1963: 1~7, 1964
- 8) WAITZ, J. A. & M. T. WEINSTEIN: Gentamicin *In vitro* studies with gentamicin. J. Infec. Dis. 119(4): 355~360, 1969
- 9) KIRBY, W. M. M. & H. C. STANDIFORD: Gentamicin: *In vitro* studies. J. Infec. Dis. 119(4): 361~363, 1969
- 10) WEINSTEIN, M. J.; C. G. DRUBE, E. L. MOSS & J. A. WAITZ: Microbiologic studies related to bacterial resistance to gentamicin. J. Infec. Dis. 124: S 11~S 17, 1971
- 11) Gentamicin 特集号。Chemotherapy 15 (4): 1967

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF KW-1062, A NEW AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTIC

KIYOSHI SATO, YOSHITAKA ARAKI, MASANORI FUKUI and HIROFUTO MARUMO
Pharmaceuticals Research Laboratory, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.

In vitro and *in vivo* evaluation of KW-1062, a new aminoglycoside antibiotic, was performed in comparison with gentamicin. KW-1062 showed *in vitro* antibacterial activity against gram-positive and gram-negative bacteria as well as gentamicin. Several antibacterial features of KW-1062 such as influence of medium pH and inoculum size, effect of addition of serum, binding to serum albumin, development of resistance, and bactericidal activity were shown to be almost identical with those of gentamicin. KW-1062 exhibited stronger activity than gentamicin against some clinical isolates of *Ps. aeruginosa* which seemed to produce 6'-N acetylating enzyme. The *in vivo* protective activity of KW-1062 was similar one with gentamicin in mice infected with certain strains of the gram-positive and gram-negative bacteria.