

## Aminoglycoside 系抗生物質：KW-1062 に関する薬理学的研究

## 第2報 生体内動態

荒谷春恵・山中康光・建石英樹・河野静子

広島大学医学部薬理学教室

新 Aminoglycoside 系抗生物質 KW-1062 に関する薬理学的研究について、第1報<sup>1)</sup>では、一般薬理作用を検討し、その結果を Gentamicin などのそれと比較した。つづいて、第2報として、その体内消長をラットおよびマウスでの体内分布、尿中排泄、胎仔内移行、さらに、体内消長に深い関連性のある、血清蛋白との結合、分配係数について検討した。

なお、half life を体内消長を知る一つの指標として、静脈内投与時の血清内濃度のそれを、他の投与路のもの、さらに、Gentamicin<sup>2)</sup>と比較した。

## I. 実験材料および実験方法

1. 供試薬物：KW-1062 (協和醸酵) を用い、使用する際には、蒸留水、生食水または M/15 磷酸緩衝液 (pH 8.0) で溶解して用いた。

2. 体内分布および尿中排泄について：体重 200g 前後 (週齢 6~7) の健康雄性 Wistar 系ラットおよび体重 20g 前後 (週齢 5~6) の健康雄性 ddN 系マウスのそれぞれ1群 5~7 匹について、KW-1062 の 5 および 10 mg/kg (原液 1 および 2 mg/ml) を尾静脈内、大腿筋肉内あるいは背部皮下に注射または経口投与し、10分、20分、30分、60分および120分後に、頸動脈を切断して採血後、肝臓、腎臓、肺臓、筋肉 (注射部位および他側の大腿筋肉)、経口投与群では十二指腸および回腸を摘出し、出来るだけすみやかに秤量 (1mg まで) 後、M/15 磷酸緩衝液を加えて、ホモジネート (5~20%) を作り、3,000 rpm (950×g) で15分間遠心分離して得られた上清ならびに血清について、生物学的活性を測定した。

尿中排泄に関する実験は、ラットに予め、ほぼ 15 ml の常水を経口ゾンデを用いて、強制的に負荷し、20~30分後に、KW-1062 の 5~50 mg/kg (原液 1~10 mg/ml) を、尾静脈内あるいは大腿筋肉内に注射し、0~30分、30分~1時間、1~2時間、2~4時間、4~8時間および8~24時間の蓄尿を採取し、M/15 磷酸緩衝液で20~200倍に稀釈したものについて、生物学的活性を測定した。

3. 尿中代謝物質：上述の KW-1062 の 50 mg/kg 適用ラットの蓄尿を試料として、スポットフィルム (東京化成) に 5  $\mu$ l 塗布し、クロロホルム：メタノール：濃

アンモニア=1:1:1の下層を展開剤として、16~18時間展開 (10~11 cm) して得られた薄層を、*B. subtilis* PCI 219 株を試験菌とした、薄層菌寒天上に、滅菌東洋濾紙 No. 51 A をしいた上に重ね、4°C で30分間浸透させた後、濾紙およびスポットフィルムを除き、37°C で16~18時間培養し、菌発育阻止像から、Rf をもとめ、標準品の Rf と比べ同定した。

4. 胎仔内移行：自家妊娠ラット (第20日) 1群5匹に、KW-1062 の 5 mg/kg を尾静脈内または筋肉内注射後、2時間に、頸動脈を切断して採血後、すみやかに開腹して、胎盤、胎仔、臍帯血 (予め滅菌した paper disc に採取し、直ちに密封し、出来るだけ乾燥しないよう留意した)、胎仔血清 (同腹の胎仔の頸動脈を切断し、にじみ出る血清を毛細管で集めた) および羊水を分離、採取後、胎仔臓器は同腹のものを一括し、それぞれ秤量し、M/15 磷酸緩衝液でホモジネート (20%) とし、遠心分離して得られた上清および血清について、生物学的活性を測定した。

5. 結合率についての実験：ヒト血漿 (7.0 g/dl) およびウシ血清 (7.2 g/dl)、ウシアルブミン (3 g/dl) と KW-1062 の結合率を、Seamless cellulose tubing (Size 8/32) (直径 0.6 cm, 1/2 幅 1.0 cm) (Visking Company) を用いた平衡透析法 (4°C) と Amicon membrane cones CF-25 (アミコン・ファー・イースト・リミテッド) を用いた遠心限外濾過分 (1,800×g, 60分, 4°C) で行ない、濾液および残液とその稀釈液の生物学的活性から、結合率および再生率を求めた。

6. 分配係数についての実験：共栓付遠心管に、KW-1062 の 10  $\mu$ g/ml, M/15 磷酸緩衝液 (pH 2.0~9.7) 2 ml を入れ、予め M/15 磷酸緩衝液を飽和したクロロホルム、またはラットより得られた lipid (ラットより分離、摘出した脂肪組織に、等重量の生食水を加えてホモジネートを作り、4°C で 5,000 rpm, 15分間遠心分離して、線維組織などを除き、この操作を、水層が無色となるまで、約 3~4 回繰り返す)、上層の lipid を密閉容器内に入れ、氷室に保存し、使用の際には、室温に 2~3 時間放置し、液状となったものを用いた。1度液状にした lipid は、再び氷室に保存しなかった) 1 ml を入れ、振盪機で 60回/分、1時間、室温において振盪したものを、

3,000 rpm で 15 分 (4°C) 間遠心分離を行ない、水層の生物学的活性を、同一操作で行なった M/15 磷酸緩衝液のみのものと比較し、分配係数を算出した。

7. 生物学的活性測定法：検定菌 *B. subtilis* PCI 219 株 (孢子浮遊液) を用いた薄層カップ法および薄層 disc 法で、上述の試料について、その生物学的活性を測定した。

## II. 実験成績

### 1. 体内分布

#### 1) ラットの場合

a. half life: 体重 200g 前後の健常雄性 Wistar 系ラット 1 群 5~7 匹に、KW-1062 の 5 mg/kg を尾静脈または大腿筋肉内に注射後、10 分、15 分、30 分、60 分および 120 分の血清内濃度および注射部位筋肉内濃度での half life は、Table 1 に示すとおりである。

half life は、血清内濃度では 8.23 分 (iv) および 37.26 分 (im)、また、筋肉内濃度では 20.56 分であり、

その際の消去係数は 0.0842  $\mu\text{g}/\text{min}$  (iv-血清内濃度) および 0.0185  $\mu\text{g}/\text{min}$  (im-血清内濃度) ならびに 0.0337  $\mu\text{g}/\text{min}$  (im-筋肉内濃度) であった。したがって、KW-1062 は血中からすみやかに消失し、また、筋肉内注射により、すみやかに吸収される。

b. 臓器内分布：上述のラットにおける臓器内分布は、Table 2 および Fig.1 にしめすとおりである。

ほぼ half life をしめす時間、静脈内注射群では 10 分および筋肉内注射群では 20 分での臓器内濃度は、静脈内注射群では、血清>腎臓>肺臓>筋肉>肝臓および筋肉内注射群では、腎臓>血清>筋肉 (注射部位)>肺臓>筋肉>肝臓の順である。

すなわち、腎臓を除き、臓器内濃度は血清内濃度より低値であり、とくに、肝臓内濃度はきわめて低い。

#### 2) マウスの場合

a. half life: 体重 20g 前後の ddN 系マウス 1 群 5~7 匹に、KW-1062 の 5 mg/kg および 10 mg/kg を

Table 1 Half life of KW-1062 in rats and mice

Animal	Route	Dose (mg/kg)	Fraction	Initial conc. ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)	Elimination rate ( $\mu\text{g}/\text{min}$ )	Half life (min)	
Rat	i. v.	5	Serum	188.80	0.0842	8.23	0.9863
	i. m.	5	Serum	41.51	0.0185	37.26	0.8741
	i. m.	5	Muscle	26.05	0.0337	20.56	0.9905
Mouse	i. m.	5	Serum	24.92	0.0221	31.22	0.9970
	i. m.	5	Muscle	65.22	0.0523	13.25	0.9116
	i. m.	10	Serum	61.29	0.0238	29.00	0.9996
	i. m.	10	Muscle	75.23	0.0320	21.66	0.9995
	s. c.	5	Serum	34.69	0.0303	22.80	0.9827
	s. c.	10	Serum	84.22	0.0379	18.24	0.9661

Table 2 Distribution of KW-1062 in rats (5 mg/kg)

Route	Time (min.)	( $\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)					
		Serum	Liver	Kidney	Lung	Muscle	Muscle (inj.)
i. v.	10	90.38	0.18	25.20	2.74	0.56	—
	15	51.88	0.38	19.50	2.40	0.51	—
	20	30.20	0.27	17.55	1.97	0.23	—
	30	16.60	0.30	16.14	1.41	0.19	—
	60	7.20	0.36	8.72	1.17	0.26	—
	120	2.63	0.44	6.69	1.06	0.16	—
i. m.	10	45.19	0.33	23.91	5.09	1.73	22.28
	15	53.09	0.31	31.36	5.32	1.69	12.80
	20	29.16	0.50	32.58	4.20	0.96	11.39
	30	25.87	0.57	29.87	3.29	0.72	9.45
	60	18.12	0.38	10.12	2.44	0.50	4.59
	120	5.80	0.32	4.52	0.80	0.37	0.41

Fig. 1 Distribution of KW-1062 in rats (5 mg/kg)

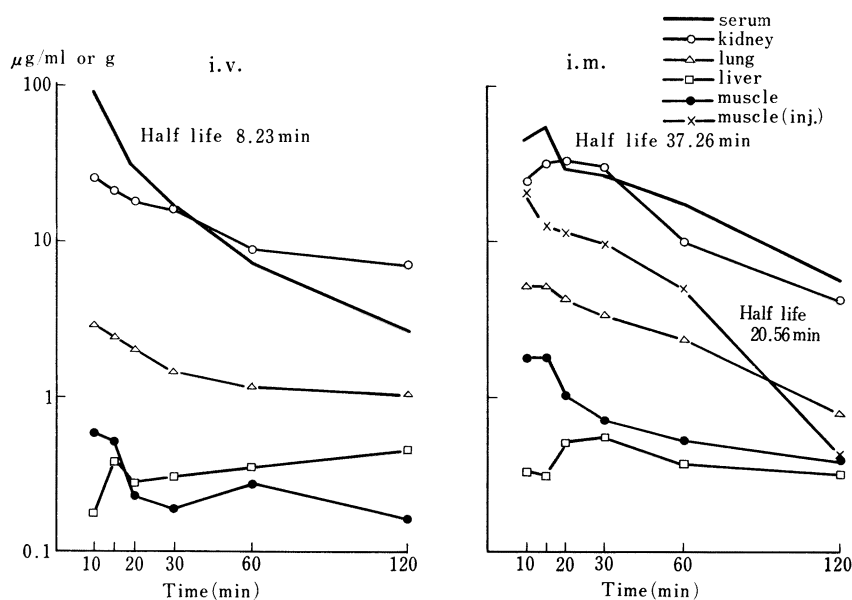


Table 3 Distribution of KW-1062 in mice

(µg/ml or g)

Route	Organ	5 mg/kg					10 mg/kg				
		10	20	30	60	120 min	10	20	30	60	120 min
i. m.	Serum	19.17	16.72	12.26	6.62	0.77	49.04	37.67	29.46	14.70	1.05
	Liver	0.74	0.54	0.50	0.50	0.32	1.16	0.74	0.52	0.48	0.35
	Kidney	28.95	17.68	14.08	18.55	11.50	36.73	65.68	27.68	33.11	16.04
	Lung	2.70	2.53	2.54	2.20	1.69	15.27	16.86	13.25	8.25	4.19
	Muscle (inj.)	44.27	17.42	15.53	14.42	2.32	55.87	38.53	38.92	11.07	7.46
	Muscle	6.53	7.15	6.49	3.34	2.42	7.41	11.73	12.58	4.19	1.99
s. c.	Serum	23.09	18.82	16.58	5.22	0.41	47.41	40.03	36.40	7.60	1.46
	Liver	0.90	0.97	0.88	0.67	0.45	0.94	0.88	1.07	0.80	0.25
	Kidney	29.39	42.56	36.67	37.81	6.79	55.30	78.42	44.44	37.04	15.57
	Lung	9.15	11.02	10.90	6.16	2.58	20.83	20.09	18.88	15.73	4.53
	Muscle	7.39	5.89	4.81	4.40	4.20	9.11	7.86	6.93	5.75	4.05
p. o.	Serum	1.30	1.34	1.94	1.87	1.11	0.90	1.32	1.15	0.74	0.74
	Liver	0.39	0.58	0.52	0.47	0.37	0.39	0.56	0.82	0.55	0.31
	Kidney	3.46	4.09	4.24	2.53	3.27	1.29	1.39	1.28	2.08	2.53
	Lung	3.37	2.25	1.69	4.50	1.14	1.41	1.89	1.42	1.66	2.05
	Muscle	2.06	1.86	1.47	1.86	1.20	1.40	2.32	1.84	2.18	2.63
	Duodenum	2.31	2.86	1.79	1.61	0.91	6.14	2.34	2.19	1.08	1.09
	Ileum	0.80	1.42	1.30	0.88	3.22	1.61	1.39	49.09	28.21	1.27

大腿筋肉内または背部皮下に注射，あるいは経口投与後，10分，20分，30分，60分および120分の血清内濃度および注射部筋肉内濃度での，half lifeはTable 1に示すとおりである。

half lifeは，血清内濃度では31.22分(5 mg/kg-im)，29.0分(10 mg/kg-im)，22.8分(5 mg/kg-sc)および18.24分(10 mg/kg-sc)ならびに筋肉内濃度では13.25分(5 mg/kg-im)および21.66分(10 mg/kg-im)である。その際の消去係数は，血清内濃度では，0.0221  $\mu\text{g}/\text{min}$  (5 mg/kg-im)，0.0238  $\mu\text{g}/\text{min}$  (10 mg/kg-im)，0.0303  $\mu\text{g}/\text{min}$  (5 mg/kg-sc) および 0.0379  $\mu\text{g}/\text{min}$  (10 mg/kg-sc) ならびに筋肉内濃度では0.0523  $\mu\text{g}/\text{min}$  (5 mg/kg-im) および 0.0320  $\mu\text{g}/\text{min}$  (10 mg/kg-im) である。

以上の成績をラットのそれと比べると，ほぼ同一程度である。half lifeでの，投与路による差は，静脈内<皮下<筋肉内の順であり，消去係数はそれをほぼ裏付ける結果であった。なお，投与量による差はほとんどみられなかった。

一方，経口投与の際の血清内濃度では，10～120分の間で，1.90～1.11  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で，上述の投与路群に比べ，あきらかに低く，したがって，腸管からは吸収され難いので，half life 検討の対象とはしなかった。

b. 臓器内分布：上述のマウスにおける臓器内分布は，Table 3に示すとおりである。筋肉内注射群および皮下注射群のいずれも，血清内濃度は，10分をpeakとして漸減し，臓器内濃度はほぼ血清内濃度のそれに比例し，腎臓で血清より高値であった他は，いずれも低値であった。

血清内濃度ではhalf lifeをしめす時間での臓器内分布は，筋肉内注射群で，筋肉(注射部) $\approx$ 腎臓 $\approx$ 血清 $>$ 筋肉 $>$ 肺臓 $>$ 肝臓，および皮下注射群で，腎臓 $>$ 血清 $>$ 肺臓 $>$ 筋肉 $>$ 肝臓の順であった。

一方，経口投与群では，血清内および臓器内濃度は，10～120分の間でほとんど差はみられなかった。

## 2. 尿中排泄

体重190g前後の健常雄性Wistar系ラット1群5匹に，KW-1062の5 mg/kgを静脈内注射および5～50 mg/kgを筋肉内注射後，0～30分，30分～1時間，1～2時間，2～4時間，4～8時間および8～24時間の尿中排泄は，Table 4に示すとおりである。なお，投与後短時間での採尿を必要としたので，予め経口的に水を負荷した。したがって，各採尿時間での濃度は表示しなかった。

24時間中の総排泄量は，61.55～77.39%であり，投与路および投与量によると思われる差は，ほとんどみられないが，静脈内注射群では，0～30分に，筋肉内注射群では0～2時間にそれぞれ，総排泄量の半量が排泄されている。しかしながら，後述のように，KW-1062が体内で代謝され難いので，ほぼ30%のものは，24時間以上貯留するものと考えられる。

50 mg/kg皮下注射したラットの尿について，薄層クロマトグラムより，代謝物質の有無について検討した。

Fig. 2 Bioautograms of KW-1062  
solvent;  $\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{NH}_4\text{OH} = 1 : 1 : 1$   
(bottom layer)  
adsorbent; Spot film (Tokyo Kasei)  
test org.; *B. subtilis* PCI 219

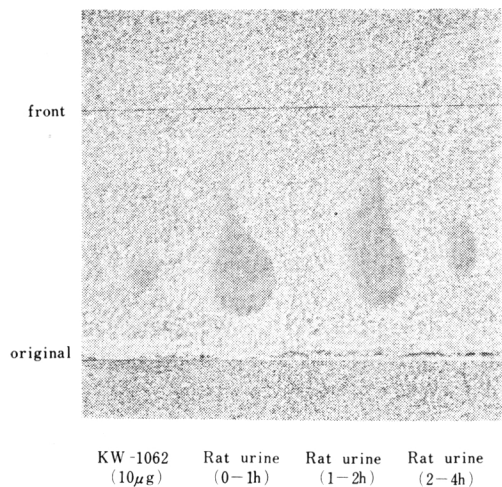


Table 4 Excretion of KW-1062 into urine of rats

Dose (mg/kg)	Route	Excretion (%)						total
		0~0.5	0.5~1	1~2	2~4	4~8	8~24 hrs	
5	i. v.	34.91	11.51	7.61	4.11	5.11	3.59	66.84
5	i. m.	13.06	12.59	7.95	7.77	10.92	9.26	61.55
10	i. m.	8.72	13.42	12.22	14.83	15.61	5.17	69.97
25	i. m.	14.36	11.57	8.07	20.45	15.56	7.38	77.39
50	i. m.	16.27	16.28	14.17	6.07	11.08	6.84	70.71

Bioassay (%)

Table 5 Migration of KW-1062 to fetuses of rats (5 mg/kg, 2 hrs)

			i. v.	i. m.
Cord blood		$\mu\text{g/ml}$	$2.07 \pm 0.030$	$1.63 \pm 0.170$
Fetus	serum	$\mu\text{g/ml}$	$0.83 \pm 0.050$	$0.65 \pm 0.081$
	kidney	$\mu\text{g/g}$	$0.05 \pm 0.015$	trace
	lung	$\mu\text{g/g}$	$0.12 \pm 0.014$	trace
	liver	$\mu\text{g/g}$	trace	trace
	drain	$\mu\text{g/g}$	trace	trace
Amniotic fluid		$\mu\text{g/ml}$	$0.40 \pm 0.050$	$0.41 \pm 0.051$
Placenta		$\mu\text{g/g}$	$1.04 \pm 0.151$	$1.15 \pm 0.122$
Maternal serum		$\mu\text{g/ml}$	$3.11 \pm 0.150$	$4.43 \pm 0.250$
C. b. /M. s.		%	66.55	36.79
F. s. /M. s.		%	26.69	14.67

C. b. : Cord blood, F. s. : Fetal serum, M. s. : Maternal serum

ラット尿 5  $\mu\text{l}$  を塗布したスポットフィルムを、クロホルム：メタノール：濃アンモニア=1:1:1 の下層を用いて、10~18 時間展開したものについて、生物学的測定法で、その菌発育阻止像を求めた。Fig. 2 はその一部である。対照として用いた KW-1062 の Rf 0.333 に対し、0~2 時間では、ほぼ同一位置に阻止像がみられた。

### 3. 胎仔内移行

自家妊娠 Wistar 系ラット、1 群 5 匹に、KW-1062 の 5 mg/kg を尾静脈内または大腿筋肉内に注射後、2 時間での母体血清、胎盤、臍帯血、胎仔血清、胎仔臓器および羊水内濃度および移行率は、Table 5 に示すとおりである。

静脈内注射群では、臍帯血>胎盤>胎仔血清>羊水>胎仔肺臓>胎仔腎臓の順であり、筋肉内注射群でもほぼ同様であるが、胎仔臓器内濃度は痕跡程度であった。母体血清内濃度との比からみた移行率は、臍帯血で 36.79% (im) および 66.55% (iv) ならびに胎仔血清では 14.67% (im) および 26.69% (iv) であった。したがって、KW-1062 はラット胎仔内へは移行するが、臓器

Table 7 Partition coefficients of KW-1062 (Bioassay)

pH	Biological activity	Partition coefficients	
		$\text{CHCl}_3/\text{buffer}$	lipid(rat)/buffer
2.0	6.45	0.1937	0.2600
3.0	6.17	0.1356	0.3740
4.0	6.12	0.1897	0.2826
5.0	6.46	0.1739	0.4072
5.5	6.25	0.1700	0.4520
6.0	6.28	0.2640	0.4500
6.5	7.42	0.2391	0.7840
7.0	8.77	0.1822	0.6851
7.5	13.60	0.4481	0.9160
8.0	13.90	0.2888	0.8740
8.5	12.95	0.2620	0.8800
9.0	13.40	0.2818	0.8870
9.7	13.00	0.4280	0.9340

B. a/P. c. (lipid)  $r=0.9060$

B. a/P. c. ( $\text{CHCl}_3$ )  $r=0.3801$

P. c. - $\text{CHCl}_3/\text{lipid}$   $r=0.7492$

内へは成熟ラットのそれよりも、さらに低濃度がみられたに過ぎない。

### 4. 体内分布に関する 1, 2 の因子について。

KW-1062 の体内分布にもっとも深い関連をもつ、血清蛋白との結合および分配係数について検討した。

#### 1) 血清蛋白との結合

遠心限外濾過法 (4°C) および平衡透析法 (4°C) で検討した KW-1062 とヒト血漿、ウシ血清およびウシアルブミンとの結合状態は、Table 6 に示すとおりである。

KW-1062 の 10  $\mu\text{g/ml}$  のヒト血漿との結合率は、遠心限外濾過法では 10.57% であり、ウシ血清およびウシアルブミンでは 19.16% および 27.82% で、そのうちのほぼ 30% が蛋白結合の解離によって、生物学的活性を再生するものであった。方法を変えて、平衡透析法の場合には、結合率はさらに少なく、再生率はほぼその 30% であった。したがって、KW-1062 は血清蛋白と結合するが、その程度はきわめて少なく、他の Amino-glycoside 系抗生物質<sup>3)</sup> と大略同一傾向である。なお、

Table 6 Binding of KW-1062 to serum protein

Protein	conc. (g/dl)	Ultrafiltration		Equilibrated dialysis	
		Binding (%)	Recovery (%)	Binding (%)	Recovery (%)
Human plasma	7.0	$10.57 \pm 1.368$	$3.68 \pm 0.512$	—	—
Bovine serum	7.2	$19.16 \pm 1.726$	$5.73 \pm 0.433$	$6.78 \pm 0.935$	$1.70 \pm 0.250$
Bovine albumin	3.0	$27.82 \pm 1.084$	$6.80 \pm 0.716$	$6.95 \pm 1.024$	$3.13 \pm 0.433$

協和醗酵の研究陣<sup>4)</sup>は、ゲル濾過法および平衡透析法で、ヒトアルブミンおよびウシアルブミンとの結合状態を検討し、ウシアルブミンではヒトアルブミンのそれに比べ、結合率が高いと述べており、私どもの結果と同一傾向であった。

## 2) 分配係数

KW-1062 の lipid (ラット)/リン酸緩衝液 (pH 2.0~9.7) およびクロロホルム/リン酸緩衝液 (pH 2.0~9.7) に対する分配係数は、Table 7 に示すとおりである。

pH 2.0~9.7 での生物学的活性は、pH 8.0~6.0 では pH にほぼ比例して低下し、pH 6.0~2.0 ではほぼ一定であり、最高値をしめす pH 8.0 のそれに比べ、ほぼ 45% となった。分配係数では、この生物学的活性と lipid (ラット)/リン酸緩衝液との間では、ほぼ相関がみられたが、クロロホルム/リン酸緩衝液との間では必ずしも相関はみられなかった。

## III. 考按および結語

KW-1062 のラットおよびマウスでの体内動態を検討した。ラットでの half life は 5 mg/kg 静脈内注射群で 8.23 分であり、GM<sup>9)</sup> 5 mg/kg 静脈内注射群の 6.85 分に比べ、やや長くなる傾向がみられた。その際の消去係数は KW-1062 では 0.0842  $\mu\text{g}/\text{min}$  であり、GM の 0.0612  $\mu\text{g}/\text{min}$  に比べ、高い値をしめした。

次に、筋肉内注射群の血清内濃度での half life は 37.26 分および注射部位での half life は 20.56 分であり、筋肉内注射によりよく吸収されることがうかがわれた。

臓器内分布は、血清内濃度よりも低値であり、腎臓内に多く、肝臓には僅少のものがみられたに過ぎなかった。これらの成績は、放射性 KW-1062 を用いた実験結果<sup>9)</sup> とよく一致している。

一方、マウスでの筋肉内注射および皮下注射群の half life および消去係数は、ラットのそれにほぼ類似している。投与路による吸収の早さは、静脈内注射群 > 皮下注射群 > 筋肉内注射群の順であり、さらに、投与量を 5~10 mg/kg とした際、血清内濃度および臓器内濃度は、peak 値では、ほぼ投与量に比例していた。しかしながら、経口投与群では、血清内および臓器内濃度は、上述の非経口投与群に比べ、あきらかに低値であった。したがって、腸管からの吸収がきわめて少ない事がうかがわれた。

ラット尿中排泄は、5~50 mg/kg を静脈内注射群および筋肉内注射群のいずれにおいても、ほぼ 70% であり、投与量あるいは投与路による差はみられなかった。その際、過半量は投与後早期 (静脈内注射群では 0~30 分、および筋肉内注射群では 0~2 時間) に排泄される。

ラット尿中代謝物質の証明は、クロロホルム:メタノール:濃アンモニア=1:1:1 (下層) を展開剤とした薄層クロマトグラムからは出来なかった。同様の事を日大外科<sup>9)</sup> および協和醗酵の研究陣<sup>7)</sup> によっても報告されている。

ラット胎仔内移行率 (2 時間値) は、母体血清内濃度の比より、臍帯血中濃度で 66.55% (iv) および 36.79% (im) ならびに胎仔血清内濃度で 26.69% (iv) および 14.67% (im) であった。その際、胎仔臓器内濃度および羊水内濃度は低値であった。

体内消長に深い関連をもつ血清蛋白との結合は、きわめて少く、また、ヒト血漿との結合率は 10.57% であるのに対し、ウシ血清では 19.16% であり、種差による結合率の相違がみられた。このような、結合率が低く、また、種差のみられる事実は、協和醗酵の研究陣による報告と同一傾向である。

lipid (ラット)/リン酸緩衝液 およびクロロホルム/リン酸緩衝液に対する分配係数は、それぞれ 0.26~0.934 および 0.1356~0.4481 で、いずれも 1.0 以下であり、分配係数からみても脂溶性の少い事がうかがわれるが、lipid (ラット)/リン酸緩衝液では、pH が高くなると、分配係数も 1.0 に近づいた。

以上の事実より、KW-1062 はラットおよびマウスで、筋肉内注射でよく吸収され、血中から比較的速やかに消失するが、吸収の早さは静脈内注射 > 皮下注射 > 筋肉内注射の順であり、血清内濃度および臓器内濃度は、投与量にほぼ比例し、血清内濃度に比べ臓器内濃度は低値であった。一方、経口投与による吸収は僅少であった。

尿中排泄率 (24 時間) はほぼ 70% であり、その過半量は早期 (2 時間) に排泄された。ラット尿中に、代謝物質が証明されなかった。

ラット胎仔内移行率 (母体血清内濃度との比-2 時間) は 36.79~66.55% であった。その際、胎仔臓器内濃度はきわめて低値であった。血清蛋白との結合率は、ヒト血漿で 10.57% であり、ウシ血清では 19.16% であり、lipid に対する分配係数は 1.0 以下であり、pH が高くなると分配係数も 1.0 に近づいた。

## 文 献

- 1) 山中康光, 河野静子, 建石英樹, 荒谷春恵: Aminoglycoside 系抗生物質: KW-1062 に関する薬理学的研究 第 1 報 一般薬理作用. *Chemotherapy* 25: 1851~1862, 1977
- 2) 荒谷春恵, 中塚正行: 抗生物質併用に関する基礎的研究, 特に生体内動態を中心に 第 1 報 Gentamicin と Sulbenicillin および Cephacetril のばあい. *Jap. J. Antibiotics* 29: 1019~1034, 1976
- 3) 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
- 4) 佐藤 清, 荒木義孝, 福井正憲, 丸茂博大: Aminoglycoside 系抗生物質 KW-1062 の抗菌作用。  
*ibid.* 25: 1844~1850, 1977
- 5) 出口隆志, 石井昭男, 皆川治重, 奥村修造: KW-1062 標識体の吸収・分布・排泄。*ibid.* 25: 1880~1887, 1977
- 6) 坂部 孝, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 川辺隆道, 大橋 満, 村田郁夫, 杉山博昭, 水足裕子, 石山俊次: 外科領域における KW-1062 の抗菌力, 吸収・排泄, 代謝および臨床応用に関する検討。*ibid.* 25: 2108~2117, 1977
- 7) 佐藤 清, 丸茂博大: KW-1062 の吸収・体内分布・排泄・代謝。*ibid.* 25: 1870~1874, 1977

## PHARMACOLOGICAL STUDIES ON KW-1062, AN AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTIC II. DISTRIBUTION, FATE AND EXCRETION

HARUE ARATANI, YASUMITSU YAMANAKA, HIDEKI TATEISHI and SHIZUKO KONO  
Department of Pharmacology, Hiroshima University, School of Medicine  
Hiroshima, Japan

Distribution, fate and excretion of KW-1062, a new aminoglycoside antibiotic, were investigated in rats and mice. When rats were intravenously and intramuscularly injected KW-1062 at a dose of 5 mg/kg, biological half lives were 8.23 and 37.26 min, respectively. The biological half life of KW-1062 in the injected site of muscle was 20.56 min. KW-1062 was well absorbed from muscle and rapidly eliminated from blood. The serum level and organ levels were proportionally increased with the doses applied, and all organ levels were lower than the serum level. KW-1062 was hardly absorbed from intestine. The total amount excreted in 24 hr urine of the rat was 70% of the injected amount. The cord blood levels were 36.79 to 66.55% of maternal serum levels in the pregnant rats. The fetal organ levels were very low. Approximately 10.57 and 19.16% of KW-1062 were bound to human plasma and to bovine serum, respectively.