

KW-1062 ラット連続投与時の吸収・体内分布

佐藤 清・丸茂 博大

協和醸酵工業医薬研究所

KW-1062 は Gentamicin (GM) に近似した構造を有する Aminoglycoside 系抗生物質に属する新規抗生物質である。その抗菌作用、各種実験動物における吸収、体内分布、排泄などの諸成績から、KW-1062 は GM にほぼ同一傾向の薬効と生体内動態を示す物質であるといえる。

本報では、ラットについて KW-1062 の連続投与時における臓器内濃度を測定し、本物質の蓄積性について GM を対照に検討を行なったので、その結果を報告する。

I. 実験材料および実験方法

1. 実験動物

ラット：Wistar 系, SPF, ♂, 体重 100g 前後 (静岡実験動物)

2. 使用薬剤および投与方法

使用薬剤：KW-1062, GM

薬剤は注射用蒸留水に用時溶解し、1日1回大腿部筋肉内に投与した。投与 Volume は 0.2 ml/ラットである。群構成は Table 1 に示したように、投与量を 10, 25, および 156 mg/kg の 3 用量とし、各用量群をさらに 1 日投与群, 5 日および 10 日連続投与群の 3 群に分割した。なお連続投与群では、体重を連日測定し、投与量が一定になるように調整した。

3. 血中濃度, 臓器内濃度測定

各群とも最終投与後, 1/4, 1/2, 1, 2, 4, 6, 24 時間に 1 組 3 匹のラットを断頭採血, 直ちに臓器摘出を行なった。血液は血漿を分離後, M/15 phosphate buffer (pH 7.2) で希釈したものを測定に供した。臓器は肝,

腎, 脾, 肺について, 同 Buffer を加えポリトロンホモジナイザーにて均質化したものを測定に供した。

さらに腎については, 1 日投与群では 15 日まで, 連続投与群では 21 日まで測定を継続した。

4. 微生物定量法

B. subtilis ATCC 6633 を試験菌として, Cup 法によって KW-1062, GM をそれぞれ定量した。

(1) 標準曲線作成

標準曲線は血中, 臓器内濃度測定に際し, 血漿または各臓器のホモジネート液を含む Buffer にて薬剤段階希釈を行ない作成した。

(2) 培地

Heart infusion 寒天培地 (栄研)

II. 実験結果

1. 体重曲線

投与期間を含めて約 4 週間, 各群ごとに体重の変動をみた。投与量 10, 25 および 156 mg/kg の 1 回投与では, KW-1062, GM ともに対照群と同じ体重増加を示した。各投与量の 5 回および 10 回連続投与した KW-1062 および GM 群の体重曲線を, Fig. 1~4 に示した。KW-1062 は 10, 25 mg/kg の 5 回および 10 回投与群では対照群と同じ体重増加を示し, 156 mg/kg の 5 回, 10 回両投与群では対照群に比し軽度の体重増加抑制傾向を示した。一方, GM では体重増加の抑制が 25 mg/kg の 10 回投与群から認められ, 156 mg/kg 5 回投与群では顕著となり, 10 回投与群では投与 8 日目から著明な体重減少をきたし, 8, 10, 11, 17 日目に死亡例が

Table 1 Dosage groups

Group	Drug	Dose mg/kg/day	Duration of dosing		
			1 day	5 days	10 days
1	KW-1062	10	39*	39	39
2		25	39	39	39
3		156	39	39	39
4	Gentamicin	10	39	39	39
5		25	39	39	39
6		156	39	39	39

* Figures : No. of rats

Fig. 1 Body weight of rats after intramuscular administration of KW-1062 for 5 days

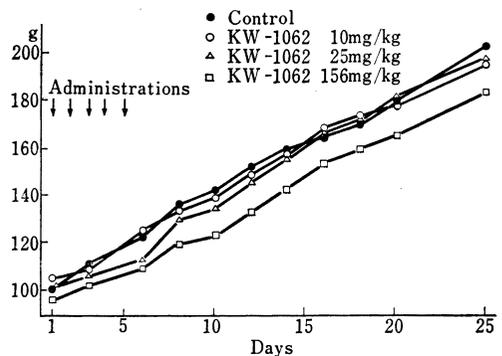


Fig. 2 Body weight of rats after intramuscular administration of KW-1062 for 10 days

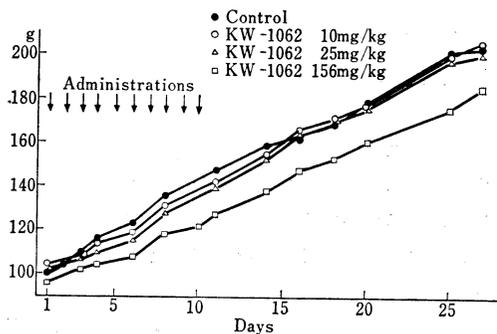


Fig. 3 Body weight of rats after intramuscular administration of GM for 5 days

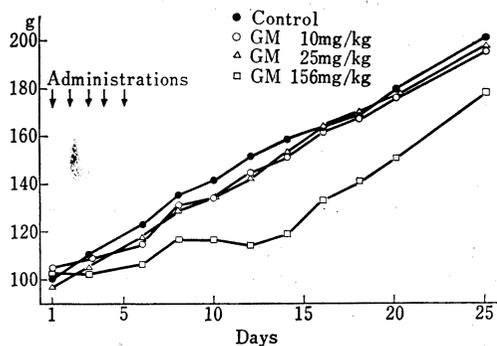
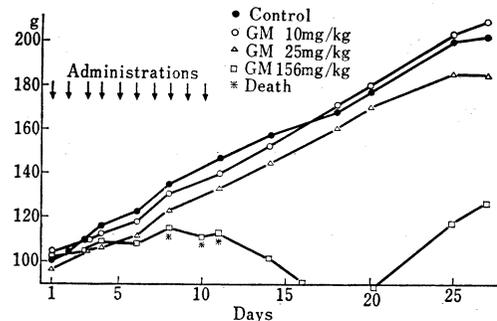


Fig. 4 Body weight of rats after intramuscular administration of GM for 10 days



現われた。また、投与期間が終了し休業後期においては、体重の回復する傾向がみられた。

2. 連続投与時の血中、臓器内濃度

KW-1062 各投与量について、単投与後および連続投与の最終投与後の血中濃度、臓器内濃度の測定成績を Fig. 5, 6, 7 に示した。GM の成績については Fig. 8, 9, 10 に示した。

(1) 血中濃度

Fig. 5 Plasma and tissue concentration in rats after single or multiple intramuscular administration of 10 mg/kg of KW-1062

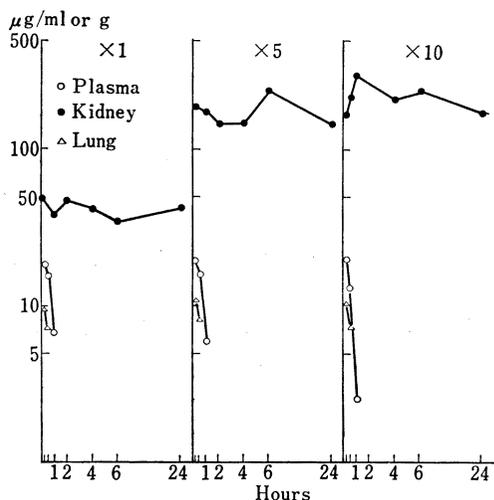
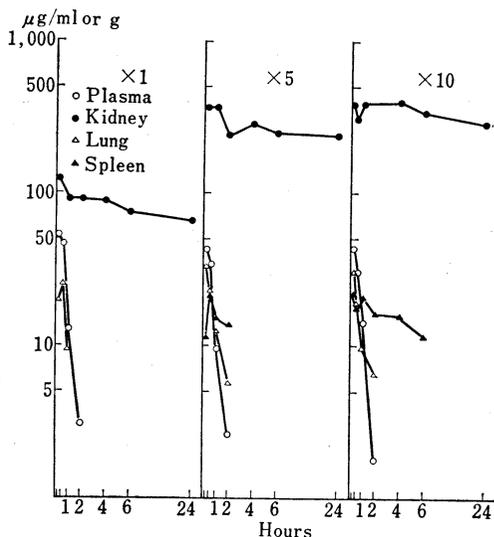


Fig. 6 Plasma and tissue concentration in rats after single or multiple intramuscular administration of 25 mg/kg of KW-1062



KW-1062 の血中濃度は、10, 25, 156 mg/kg 各投与量の単投与および連続投与において、用量に応じて最高血中濃度がそれぞれ約 20, 50, 200 $\mu\text{g/ml}$ と上昇はみられるが、消失速度には変化がなく、連続投与による血中濃度の蓄積性は認められなかった。一方、GM については、投与量 10, 25 mg/kg 5 回, 10 回および 156 mg/kg の 5 回連続投与群では、各投与量の単投与群と血中濃度推移に大差がないのに、156 mg/kg 10 回連続投与群では血液内に停滞がみられ、連続投与による影響が認

Fig. 7 Plasma and tissue concentration in rats after single or multiple intramuscular administration of 156 mg/kg of KW-1062

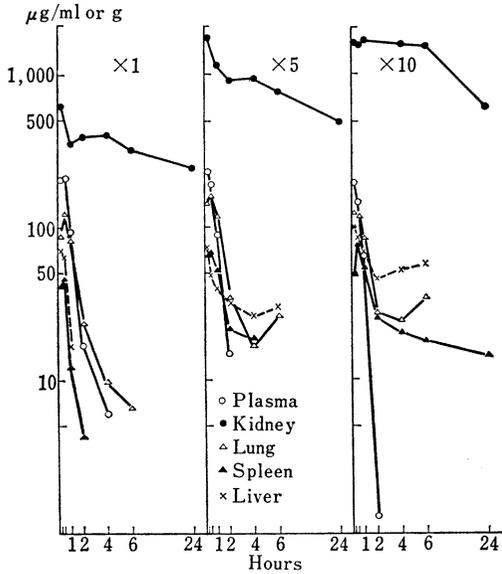


Fig. 8 Plasma and tissue concentration in rats after single or multiple intramuscular administration of 10 mg/kg of GM

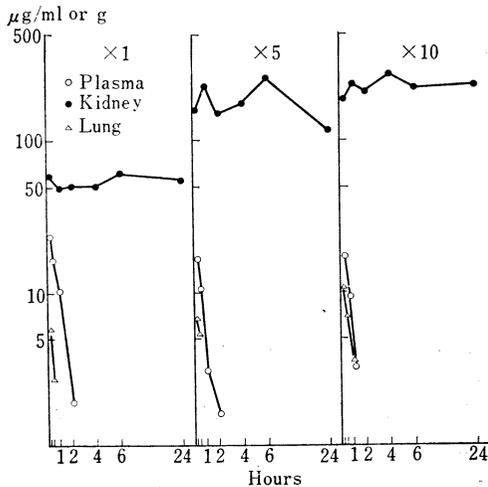


Fig. 9 Plasma and tissue concentration in rats after single or multiple intramuscular administration of 25 mg/kg of GM

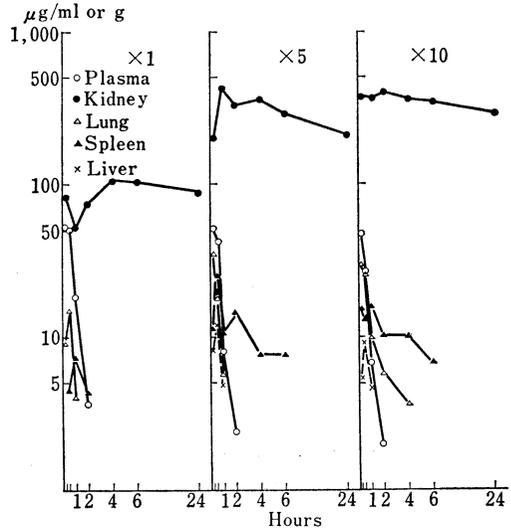
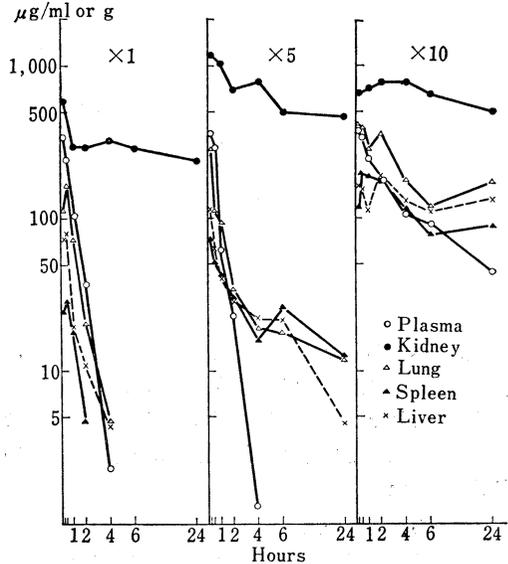


Fig. 10 Plasma and tissue concentration in rats after single or multiple intramuscular administration of 156 mg/kg of GM



められた。血液からの半減時間は KW-1062 の各投与量群が投与回数に関係なく約 20~30 分, GM の 156 mg/kg 10 回連続投与群を除いた投与群もほぼ同時間を示すが, 若干 GM の方が長い傾向にあった。血液に長時間残存の見られた GM 156 mg/kg 10 回連続投与群では, 3 時間以上を示した。

(2) 臓器内濃度

臓器内濃度については KW-1062, GM いずれも腎へ

の移行性が最も良く, 血中濃度よりはるかに高いレベルを長時間持続する傾向が見られた。しかも各投与量とも連続投与によって単投与群より濃度が上昇し, 明らかに蓄積傾向を示した。その上昇率は, 単投与と 5 回投与との間の方が 5 回と 10 回投与の間より著しかった。腎以外では肺への移行性も良く, 血中濃度をやや下まわり血中濃度と平行した推移を示した。肝・脾への移行性は

Fig. 11 Concentration of KW-1062 in kidney of rat after single or multiple intramuscular administration

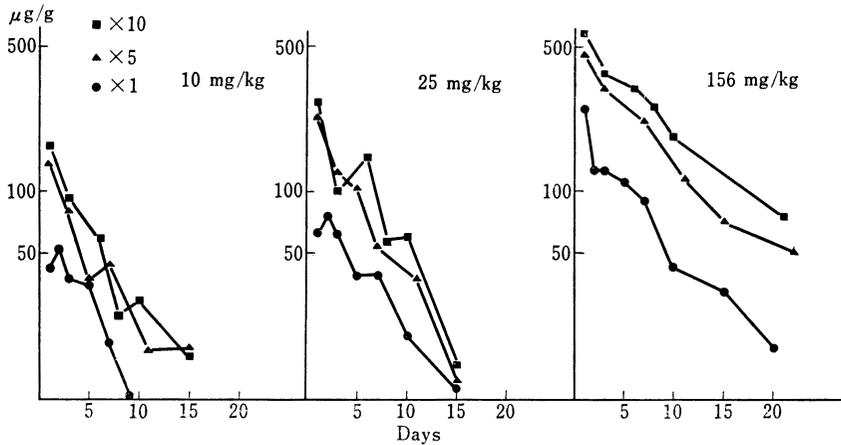
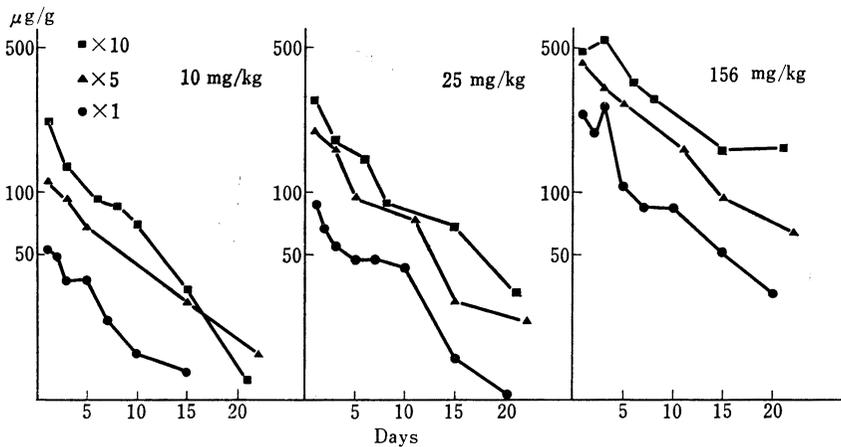


Fig. 12 Concentration of GM in kidney of rat after single or multiple intramuscular administration



腎・肺に比べ低かった。肺・肝・脾内濃度は、投与量、投与回数の増加に比例して濃度が上昇し、かつ持続する傾向が認められた。GM 156 mg/kg 10 回連続投与群での肺・肝・脾は、その時の血中濃度とほぼ等しく、長い停留がみられた。

3. 腎からの消失経過

腎内濃度は極めて長期間高濃度を持続することから、各投与群の最終投与後約3週間、腎内濃度測定を継続し、その成績を Fig. 11, 12 に示した。腎組織からの半減時間は投与量に応じて長くなり、KW-1062, GM それぞれ約 3.5~5.5 日, 5~7 日を示し、特に、体重減少や死亡例出現など著変のあった GM 156 mg/kg 10 回投与群では11日以上となり、KW-1062, GM 間には腎からの消失に著明な差が認められた。

III. 総括および考察

本報では、KW-1062 についてラットを用い、5 回および 10 回 (1 回/1 日) 連続投与した時の血中、臓器内濃度を測定し、蓄積性、持続性について検討した。なお、GM についても同様に実施し、薬剤間の比較も行なってみた。KW-1062 は投与量がふえるにつれ血中濃度および腎・肺濃度は上昇し、肝・脾濃度は測定範囲が拡大した。また、同一投与量で投与回数が多くなるにつれ、腎内濃度は高くなり顕著な蓄積性を認めた。腎内濃度の上昇率は投与回数が 1 回と 5 回間では特に著明で、5 回と 10 回間では前者ほどではなかった。血中濃度については、投与回数が多くなっても高まる傾向はなく、蓄積は認められなかった。肺・肝・脾内濃度は、若干持続する傾向が認められた。

一方、GMも連続投与の影響は、KW-1062と類似の傾向を示すが、連続投与死亡例の出現した156 mg/kg 10回投与群では、血中濃度、肺・肝・脾内濃度がほぼ同じ値で、かつ長時間持続した。これは連続投与期間中にすでに腎障害を受け、薬剤の排泄機能が低下したため、全臓器中に停留しているためと考えられる。この投与群を除いた場合においても全体的に、腎からの消失はKW-1062の方がGMより速い傾向を示した。Aminoglycoside系抗生物質は、実験動物に投与されたとき、腎ではこのように他の臓器に比して高濃度に分布し、かつ持続する傾向を示す¹⁻⁵⁾。また、こうした性質はAminoglycoside系抗生物質に共通してみられる腎毒性と何らかの関連性があると思われる。

IV. 結 論

ラットを用いてKW-1062, 10, 25, 156 mg/kgの連続投与(1回/1日, 5日, 10日間)における血中、臓器内濃度を測定し、蓄積性の有無を、GMを対照薬剤に検討を行なった。その結果、KW-1062は腎で蓄積性が認められ、他の臓器に比し緩やかな消失経過を示した。血液では全く蓄積性はみられず、また、肺・肝・脾では若干蓄積性がみられるが、腎ほど著明なものではなかった。以上の成績はGMの連続投与においても同様にみら

れるが、GMは全体的に各臓器からの消失が遅く、KW-1062ではみられない血液の蓄積性もみられた。連続投与の影響を同投与量で比較した場合、GMには体重の減少、死亡例の出現など著変が認められた。

文 献

- 1) LUFT, F. C. & S. A. KLEIT: Renal parenchymal accumulation of aminoglycoside antibiotics in rats. *J. Infect. Dis.* 130(6): 656~659, 1974
- 2) 齊藤 玲: Tobramycinの臓器内濃度—とくに腎蓄積について—。 *Chemotherapy* 23(12): 3721~3726, 1975
- 3) 上田 泰, 中村 昇, 松本文夫, 田所博之, 齊藤 篤, 山根正夫, 野田一雄, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 古屋千鶴子, 中村喜典: Gentamicinの吸収・排泄およびその腎毒性に関する研究。 *Chemotherapy* 15(4): 275~281, 1967
- 4) BLACK, J.; B. CALENSNICK, D. WILLIAMS & H. J. WEINSTEIN: Pharmacology of gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic. *Antimicro. Agents & Chemo.*-1963: 138~147, 1964
- 5) JAO, R. L. & G. G. JACKSON: Gentamicin sulfate, new antibiotic against gram-negative bacilli: Laboratory, pharmacological, and clinical evaluation. *JAMA* 189: 817~822, 1964

PLASMA AND TISSUE CONCENTRATIONS OF KW-1062 IN RATS AFTER MULTIPLE INTRAMUSCULAR ADMINISTRATION

KIYOSHI SATO and HIROFUTO MARUMO

Pharmaceuticals Research Laboratory, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.

Plasma and tissue concentrations of KW-1062 in rats, in comparison with gentamicin, were determined after multiple intramuscular administration of 10, 25 and 156 mg/kg for 5 or 10 days. Remarkable accumulation of KW-1062 after multiple administrations was observed in the kidney. The elimination of KW-1062 from the kidney was rather slow and the half-life was very long. No accumulation of KW-1062 in plasma was observed with multiple administrations, and the half-life was constantly about 20 to 30 minutes. Slight accumulation of KW-1062 was observed in other organs such as lung, liver and spleen. The elimination of gentamicin from the organs was in general slower than that of KW-1062.