

KW-1062 標識体の吸収, 分布, 排泄

石井昭男・皆川治重・奥村修造・出口隆志

協和醸酵工業医薬研究所

KW-1062は奈良¹⁾によって発見された *Micromonospora sagamiensis* の生産する, Fig.1 の化学構造を持つ Gentamicin 類似の新規なアミノ配糖体系抗生物質である。KW-1062 はグラム陽性, 陰性菌に対して, 広範囲な抗菌スペクトルを持ち, 特に緑膿菌に対し抗菌活性を示すとともに, 一部の Gentamicin の耐性菌に優れた効果を示し, 毒性も Gentamicin より低いことが報告されている²⁾。

KW-1062 のラットにおける吸収, 分布, 排泄については, 抗菌活性による検討結果が報告されているが³⁾, 著者らは ³H-KW-1062 を合成し, ラットでの血中濃度, 組織内濃度, 尿糞中排泄の追求と尿中代謝物の検索を抗菌活性と放射能の測定の両面より行なった。さらに生合成によって調製した ¹⁴C-KW-1062 を用いて, マウスでの全身オートラジオグラフィーを行ない, 興味ある事実が明らかとなったのでこれらの結果について報告する。

I. 実験材料および方法

1. ³H-KW-1062 の合成

WILSON らの方法⁴⁾を参考に次のような標識法を行なった。KW-1062 400 mg を白金黒 200 mg を含む 0.4 ml のトリチウム水 (2 Ci, Radiochemical Center, Amersham) に溶解し, 120°C 18 時間減圧封管下に加熱した。反応終了後, 過剰のトリチウム水を, 凍結乾燥をくり返して除き, 触媒はろ過により除去して, 粗トリチウム標識 KW-1062 (粗-³H-KW-1062 と略) を得た。

粗-³H-KW-1062 の精製は Fig.2 に示すシリカゲルカラムクロマト (Wakogel C-200, 和光純薬製) を行なって, 目的とする ³H-KW-1062 分画 (P-5) を得た。これ

を減圧濃縮 (30°C 以下) し, 希硫酸で pH 4.5 に調節後 10 倍量のメタノールで沈殿させ, 硫酸塩 133 mg を得た (Fig.3)。比放射能 4.18 μCi/mg, 抗菌力価 433 μg/mg であった。

2. 投与検液の調製

投与検液は ³H-KW-1062 (硫酸塩, 放射化学的純度 97% 以上, 抗菌活性 1 スポット) の場合 KW-1062 により比放射能 1.5 μCi/mg 力価になるよう希釈し, 注射用蒸留水に溶解した。

¹⁴C-KW-1062 (硫酸塩) では⁵⁾, 4.41 μCi/mg 力価のものを注射用蒸留水に溶かして使用した。

3. 使用動物

吸収, 分布, 排泄実験にはウィスター系雄性ラット, 体重 200±10 g のものを一群 5 匹使用した。全身オートラジオグラフィーには, ddY 系雄性マウス, 体重 20±1 g のものを使用した。全実験期間を通じて, 動物は通常の固型飼料と水を自由に与えて飼育した。

4. 放射能の測定

血漿, 尿などの水溶性液体では, その 0.2 ml を直接トリトン系シンチレーター (トリトン X-100; トルエン 1:3, DPO 6 g/l) 15 ml と混和し, 過塩素酸 0.3 ml を添加溶解後, 液体シンチレーションカウンター (Aloka LSC-653) によって試料の放射能を測定した。

臓器, 糞については, 100~200 mg を秤量乾燥後, サンプルオキシダイザー (Aloka ASC-111) により処理し, ジオキサン系シンチレーター (POPOP 0.4 g, DPO 4 g, ナフタリン 100 g, トルエン 150 ml およびメタノール 100 ml にジオキサンを加えて 1,000 ml とする) 15 ml に回収して, 同様の方法により放射能を測定した。血液, 消化管内容物は, 0.2~0.5 ml を綿球にしみ込ませ, 乾燥後サンプルオキシダイザーにより上述の方法で処理した。

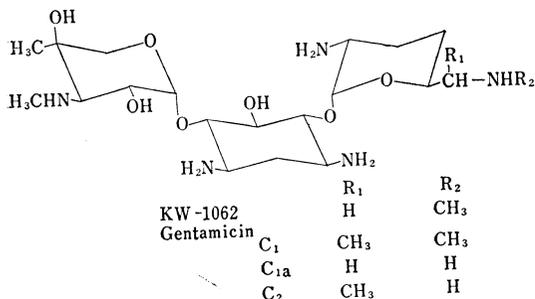
5. 生物検定

血漿, 尿を 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.2) で希釈し, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌として, Cup 法により抗菌活性を測定した³⁾。

6. 組織内濃度

ラット左後肢大腿部に 10 mg/kg の ³H-KW-1062 を筋肉注射し, 5分, 15分, 30分, 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48 時間後に断頭採血し, 臓器摘出を行なった。血液は

Fig. 1 Chemical structure of KW-1062 (free) and gentamicins



へパリン処理し、1部はそのまま測定に供し、残りは遠心分離して、血漿を採取した。

消化管内容物は生理食塩水で洗い出して、ポリトロノホモジナイザーでホモジネートし、その1部を試料とした。

7. 尿中および糞中排泄

あらかじめ膀胱カニューレーションを行なったラットに10 mg/kg の ^3H -KW-1062 を筋肉注射し、ボルマンケージに固定した。尿は 0~3, 3~6, 6~12, 12~24, 24~48 時間ごとに採取し、そのつどアダプター内を蒸留水にて洗浄し、尿と合わせて、測定に供した。

糞はケージ下の受け皿に集められるようにし、0~12, 12~24, 24~48 時間ごとに採取、乾燥粉碎後、測定試料とした。

8. 全身オートラジオグラフィ

マウスに 60 mg/kg の ^{14}C -KW-1062 を筋肉注射後、15分, 1, 2, 4, 24, 72 時間に麻酔下屠殺し、ドライアイス-アセトン混液中で凍結した。試料台上で8%カルボキシメチルセルロースにより包埋し、凍結ブロックを得た。全身オートラジオグラフィ用クレオスタット(中川製作所製, NA-200 F)により常法に従って、厚さ40 μ の切片を作成した。工業用X線フィルム(サクラタイプN)と8日間X線フィルム用カセット中で密着させ、常法の写真処理によりオートラジオグラムを得た。

9. 尿中代謝物の検索

尿をシリカゲルプレート(Merck社製, Kieselgel 60)上にスポットし、2種の溶媒系A(CHCl_3 : CH_3OH :17% NH_4OH 2:1:1 下層)および溶媒系B(*n*-PrOH:

Fig. 2 Separation of crude ^3H -KW-1062 on a silicagel column

Components were eluted stepwise with solvent a) and b).

Solvent a): CHCl_3 : *iso*-PrOH: 17% NH_4OH 2:1:1 lower phase

Solvent b): CHCl_3 : *iso*-PrOH: conc. NH_4OH 1:1:1 lower phase

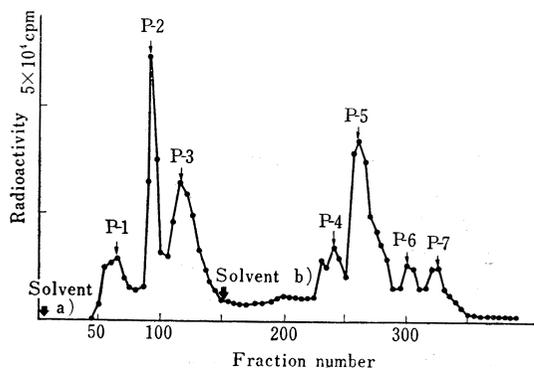


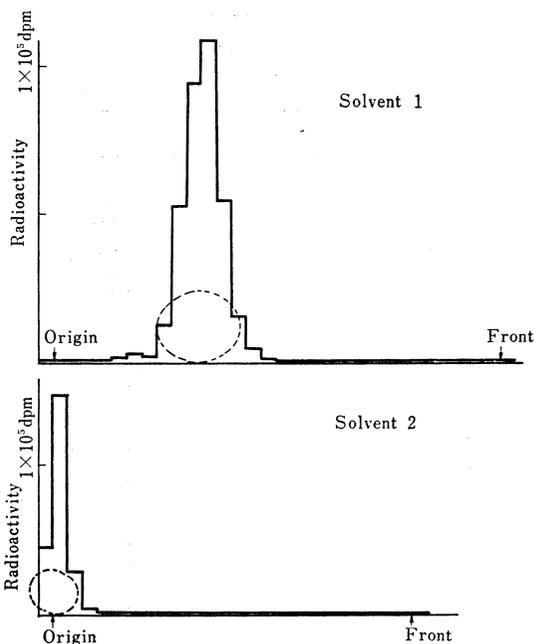
Fig. 3 Radiochromatograms of purified ^3H -KW-1062

Solvent 1; CHCl_3 : CH_3OH : conc. NH_4OH 1:1:1 lower phase

Solvent 2; *n*-BuOH: AcOH: H_2O 4:1:2 lower phase

Plate: Silicagel B 5 FM 0.25 mm

Dotted lines represent bioactivity.



AcOEt: H_2O : conc. NH_4OH 5:1:3:1) によって展開後、ヨード発色、放射能測定および *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とするバイオオートラジオグラフィを行なった。

II. 実験結果

1. 組織内濃度

ラットに ^3H -KW-1062 を投与したときの血漿中濃度を Table 1, Fig. 4 に示した。

血漿中濃度は放射能および抗菌活性の両方とも一致した値を得た。濃度は投与後 15 分で最大となり、約 0.5 時間の半減期で減少した。

全血中濃度については、放射能による測定結果のみを Table 1 に示したが、血漿中濃度変化と相関した。ヘマトクリット値 49.5% における ^3H -KW-1062 の血漿分画中に存在する割合は 15 分値 87.6, 1 時間値 90.7% を示し、ほとんどが Tobramycin⁶⁾ と同様に血漿部分に存在していることが判った。

臓器内放射能の経時変化を Table 2, 3 に示した。各臓器は腎臓を除いて 1 時間以内に最大となり以後すみやかに消失した。

Table 1 Whole blood and plasma levels of ³H-KW-1062 in rats administered 10 mg/kg i. m. (μ g/mg)

Time (hr)		1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	12	24	48
Plasma	RA ^{a)}	11.3	12.8	12.0	8.9	2.2	0.5	0.3	0.2	ND ^{c)}	N D
	BA ^{b)}	10.6	12.3	12.1	8.1	3.3	0.2	0.4	0.2	0.2	0.2
Whole blood	RA	6.7	7.4	6.8	5.0	1.5	0.3	0.2	N D	N D	N D

a) Radioactivity measurement, b) Bioassay, c) Not detectable (<0.1 μ g/ml)

Table 2 Distribution of ³H-KW-1062 into various tissues of rats administered 10 mg/kg i. m.

Tissue	Concentration (μ g/g or ml)*				
	5 min	15 min	30 min	1 hr	2 hr
Heart	4.5 ± 0.6	4.6 ± 0.2	4.1 ± 0.2	3.1 ± 0.3	1.2 ± 0.2
Lung	6.4 ± 0.7	7.5 ± 0.3	6.8 ± 0.4	4.7 ± 0.3	1.9 ± 0.3
Liver	1.6 ± 0.1	1.9 ± 0.2	2.1 ± 0.1	1.9 ± 0.2	1.4 ± 0.2
Kidney	25.6 ± 3.1	34.0 ± 2.1	45.5 ± 2.2	38.7 ± 2.8	54.1 ± 5.6
Brain	0.7 ± 0.1	1.2 ± 0.2	0.9 ± 0.0	1.4 ± 0.2	0.5 ± 0.0
Spleen	1.8 ± 0.2	2.6 ± 0.3	2.7 ± 0.1	5.0 ± 0.5	2.6 ± 0.5
Thymus	2.2 ± 0.2	3.3 ± 0.9	4.8 ± 0.8	7.7 ± 0.8	1.9 ± 0.5
Eye ball	1.4 ± 0.2	2.4 ± 0.4	2.1 ± 0.1	2.3 ± 0.1	0.8 ± 0.1
Adrenal	3.9 ± 0.5	4.2 ± 0.8	4.6 ± 0.1	9.2 ± 1.0	4.5 ± 1.4
Testis	1.3 ± 0.3	2.9 ± 1.0	6.6 ± 1.7	5.1 ± 0.8	5.3 ± 0.8
Skin	3.0 ± 0.5	7.3 ± 1.3	9.1 ± 1.8	8.0 ± 1.8	3.5 ± 0.5
Adipose tissue	2.4 ± 0.6	2.9 ± 1.2	2.8 ± 0.2	4.4 ± 1.9	2.3 ± 0.6
Bone marrow	2.2 ± 0.9	4.2 ± 1.4	2.0 ± 0.1	4.8 ± 1.5	1.3 ± 0.3
Muscle	2.4 ± 0.5	4.1 ± 1.3	1.7 ± 0.2	2.5 ± 0.2	1.3 ± 1.0
Site of administration	297.7 ± 49.0	395.3 ± 54.3	237.8 ± 12.9	115.2 ± 10.3	89.5 ± 23.2
Bladder	22.3 ± 6.1	225.1 ± 66.1	255.3 ± 92.9	131.9 ± 3.8	566.2 ± 129.4
Stomach	3.4 ± 0.6	4.6 ± 0.4	7.2 ± 1.5	3.0 ± 0.7	2.6 ± 0.2
Small intestine	3.1 ± 0.3	5.1 ± 1.4	4.9 ± 0.2	8.2 ± 1.6	5.4 ± 1.3
Caecum	1.9 ± 0.4	2.7 ± 0.5	3.3 ± 0.9	6.7 ± 3.2	7.5 ± 2.0
Large intestine	2.6 ± 0.3	3.1 ± 0.5	4.6 ± 0.4	5.9 ± 1.2	3.0 ± 0.0
Content in stomach	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.1
Cont. in small intestine	0.3 ± 0.1	0.5 ± 1.4	0.5 ± 0.1	1.4 ± 0.3	2.1 ± 0.6
Cont. in caecum	1.8 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1	1.5 ± 0.9	1.0 ± 0.3
Cont. in large intestine	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	1.3 ± 0.6	0.8 ± 0.3

* Mean ± SE

腎臓においては、他の臓器に比して高濃度に分布し、その消失も遅い傾向が見られるがこれは Tobramycin⁶⁾, Gentamicin⁷⁾, Dibekacin⁸⁾ などの他のアミノ配糖体系抗生物質においても見られる共通の現象である。また尿、皮膚、副腎、睪丸、肺、胸腺、小腸にも放射能の移行が認められた。

2. 尿中および糞中排泄

抗菌活性および放射能測定による尿中排泄の結果を Table 4 に、また糞中排泄は放射能測定による結果を

Table 5 に示した。

抗菌活性、放射能ともに尿中排泄は投与後 0~3 時間にピークを示し、いずれも尿中総排泄量の約 90% がこの時間帯に排泄された。48時間までの尿中回収率は抗菌活性で 104.7%、放射能では 96.4% であり、ほぼ定量的に回収された。糞中排泄は少なく、ほとんどが 12 時間までに排泄され、48 時間までの排泄率は 1.08% となった。

3. 全身オートラジオグラフィ

Table 3 Distribution of ^3H -KW-1062 into various tissues of rats administered 10 mg/kg i. m.

Tissue	Concentration ($\mu\text{g/g}$ or ml)*				
	4 hr	6 hr	12 hr	24 hr	48 hr
Heart	0.3± 0.0	0.3± 0.1	0.1± 0.0	0.2± 0.0	0.4± 0.2
Lung	0.7± 0.0	0.6± 0.1	0.3± 0.1	0.3± 0.0	0.4± 0.2
Liver	1.1± 0.1	1.2± 0.1	1.1± 0.0	1.0± 0.1	1.0± 0.4
Kidney	53.1± 6.6	60.0± 3.6	48.3±10.6	35.2± 8.9	37.7± 3.1
Brain	0.2± 0.0	0.1± 0.0	0.1± 0.0	0.2± 0.0	0.1± 0.0
Spleen	2.2± 0.4	2.0± 0.4	1.3± 0.2	2.1± 0.5	1.5± 0.5
Thymus	1.0± 0.1	1.0± 0.2	0.5± 0.1	0.6± 0.2	0.4± 0.2
Eye ball	0.2± 0.0	0.2± 0.0	0.3± 0.0	0.2± 0.0	0.1± 0.1
Adrenal	6.7± 1.7	6.0± 1.4	1.5± 0.1	7.5± 1.4	6.4± 1.9
Testis	3.4± 0.3	3.4± 0.7	2.1± 0.5	1.5± 0.4	1.4± 0.3
Skin	1.4± 0.3	1.1± 0.2	1.1± 0.2	0.8± 0.3	1.0± 0.4
Adipose tissue	2.3± 0.6	1.8± 0.6	0.6± 0.1	1.8± 0.8	1.6± 0.2
Bone marrow	0.3± 0.1	0.4± 0.0	0.2± 0.0	0.4± 0.2	1.7± 1.0
Muscle	0.1± 0.0	0.1± 0.0	0.1± 0.0	0.1± 0.0	0.5± 0.4
Site of administration	37.0± 4.7	22.5± 2.8	16.1± 0.8	12.2± 2.7	12.3± 3.8
Bladder	44.5±33.5	4.6± 0.6	1.1± 0.3	0.5± 0.1	1.7± 1.0
Stomach	2.9± 0.8	2.3± 0.8	0.8± 0.4	1.1± 0.2	0.7± 0.3
Small intestine	2.3± 0.4	1.8± 0.2	0.8± 0.1	1.2± 0.4	0.4± 0.1
Caecum	2.2± 0.5	2.7± 0.9	0.9± 0.1	0.8± 0.2	0.4± 0.1
Large intestine	2.1± 0.7	2.2± 0.5	0.7± 0.1	1.0± 0.2	0.6± 0.3
Content in stomach	0.2± 0.2	0.0± 0.0	0.3± 0.1	0.3± 0.1	0.1± 0.1
Cont. in small intestine	0.4± 0.1	0.2± 0.1	0.1± 0.0	0.2± 0.0	0.1± 0.0
Cont. in caecum	0.5± 0.1	0.6± 0.2	0.4± 0.1	0.2± 0.1	0.1± 0.0
Cont. in large intestine	0.1± 0.0	2.2± 0.5	0.3± 0.1	0.2± 0.1	0.0± 0.0

* Mean±SE

Table 4 Urinary excretion of ^3H -KW-1062 in rats administered 10 mg/kg i. m.

Time (hr)	0~3	3~6	6~12	12~24	24~48
Urinary excretion (%)					
RA ^{a)}	84.5	5.6	4.2	1.0	1.1
BA ^{b)}	91.6	8.6	2.7	1.0	0.8

a) Radioactivity measurement

b) Bioassay

^{14}C -KW-1062 を投与後の全身オートラジオグラフィの1部を Fig.5, 6, 7, 8 に示した。放射能は全身に分布したが投与後 15 分で最高に達した。投与1時間後では、腎皮質、腎盂、骨端部(脊椎、肋骨、気管などの軟骨部)、および尿道に最も多くの放射能の分布が見られ、脳、脊髄、および眼球には放射能は少なかった。

2時間後には全体に放射能はかなり減少したが、腎皮質部、骨端部、胆汁由来と考えられる消化管内容物、胆嚢、および尿に比較的高い放射能が認められた。

Table 5 Faecal excretion of ^3H -KW-1062 in rats administered 10 mg/kg i. m.

Time (hr)	0~12	12~24	24~48
Percent of dose*	0.81	0.13	0.14

* Values were estimated by radioactivity.

4時間後には依然として腎皮質部に高い放射能がみられた。また骨端部、消化管を初めとする他の組織からは、ほとんどの放射能が消失した。

24, 72時間後では、4時間後のオートラジオグラムと同じく腎皮質部だけに滞留することが認められるが、経時的に漸減する傾向があり、他の組織からは放射能は検出されなかった。

4. 尿中代謝物の検索

^3H -KW-1062 0~3時間の尿を2種の溶媒系で TLC により検討した結果 Fig.9 のようになった。ヨード発色、放射能および抗菌活性とも同じ R_f 値に単一のスポ

Fig. 4 Plasma level of ³H-KW-1062 in rats administered 10 mg/kg i. m.

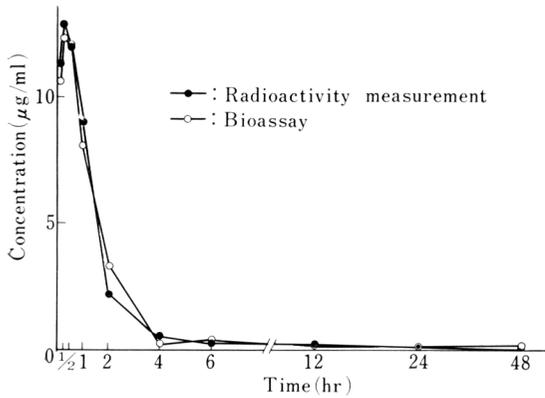
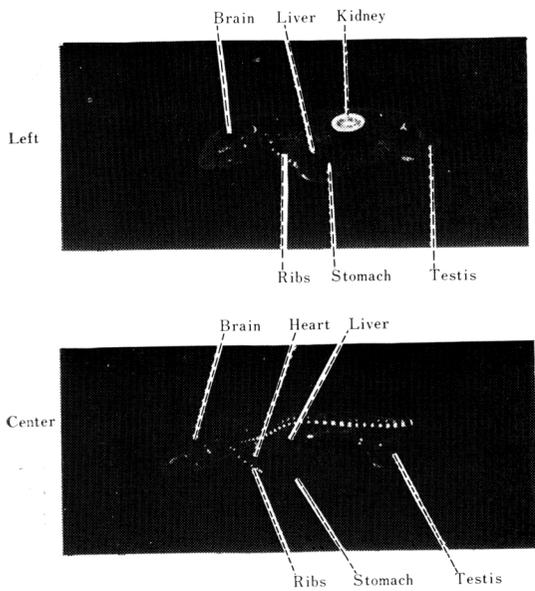


Fig. 5 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity at 1 hr after intramuscular administration of 60mg/kg of ¹⁴C-KW-1062 in mice



ットを示し、さらに尿に ³H-KW-1062 を添加した時の *R_f* 値と全く一致した。

III. 考 察

KW-1062 のマウス、ラット、犬における吸収、分布排泄については報告されているが³⁾、定量法は抗菌活性によるものであった。今回著者らは ³H-KW-1062 を合成し、ラットでの吸収、分布、排泄の検討を放射能と抗菌活性の両面より行なった。さらに ¹⁴C-KW-1062 を用い、マウスでの全身オートラジオグラフィーの実験を行なった。

アミノ配糖体系抗生物質の標識体は Gentamicin,

Fig. 6 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity at 2 hr after intramuscular administration of 60mg/kg of ¹⁴C-KW-1062 in mice

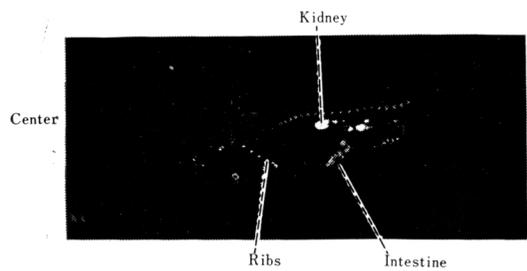
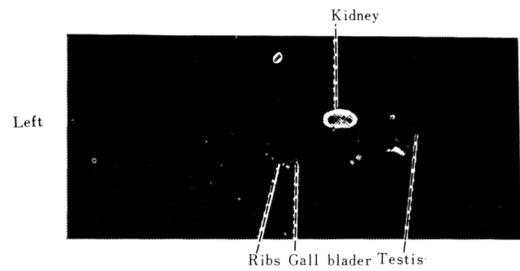


Fig. 7 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity at 4 hr after intramuscular administration of 60mg/kg of ¹⁴C-KW-1062 in mice

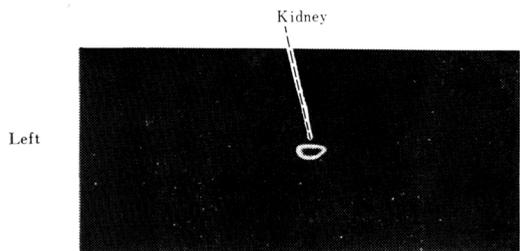


Fig. 8 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity at 24 hr after intramuscular administration of 60mg/kg of ¹⁴C-KW-1062 in mice

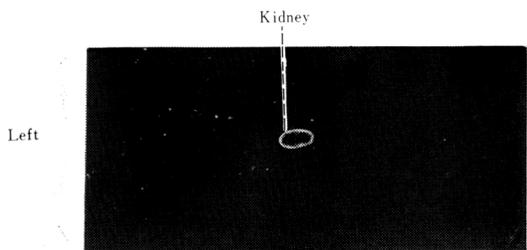
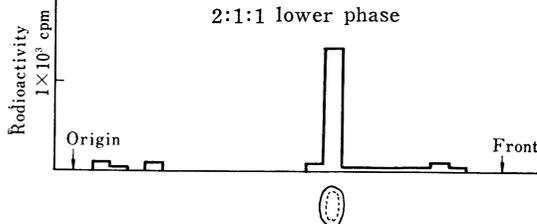
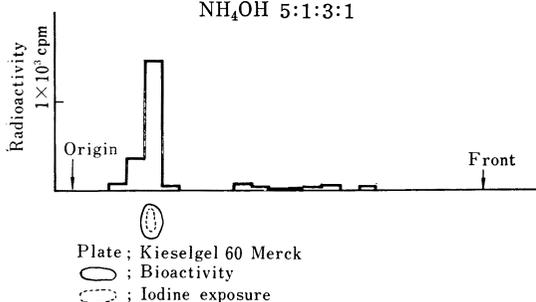


Fig. 9 Thin-layer chromatograms of urine (0~3 hr) of rats

Solvent a); $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}:17\% \text{NH}_4\text{OH}$
2:1:1 lower phase



Solvent b); $n\text{-PrOH}:\text{AcOEt}:\text{H}_2\text{O}:\text{conc.}$
 NH_4OH 5:1:3:1



Kanamycin, Dibekacin, Streptomycin, Tobramycin, Paromomycin で報告され、代謝実験やラジオイムノアッセイに利用されているが、標識法として生合成がほとんどであった。一方、水素交換反応によるトリチウム標識は試料が簡単に得られる点と、方法が簡便なため多くの有機化合物に利用されているにもかかわらず、アミノ配糖体系抗生物質では報告例が少ない。

今回著者らは白金触媒によるトリチウム水との交換反応により、代謝研究に用いるに十分な比放射能を持つ ^3H -KW-1062を得た。T. W. WILSONらは、触媒交換反応により得た ^3H -Gentamicinの精製法を報告しているが⁴⁾、Sephadex G-10による精製を著者らも行った結果では、交換性トリチウムが除かれるのみで、共存する分解物 (Fig.2 の P-1, 2, 3, 4, 6, 7) はほとんど除去されなかった。 ^3H -Gentamicinの場合、放射化学的純度がラジオイムノアッセイ⁹⁾、代謝実験^{10,11)}では問題となっているが、本報における ^3H -KW-1062では97%以上の放射化学的純度のものが得られ、このものは抗菌活性において1スポットで放射能と同じ R_f 値を示した。

血漿中および尿中の放射能と抗菌活性の値はよく一致し、さらに尿中代謝物の検索結果から、KW-1062は少なくともその大部分はラットによって代謝されないで尿中に排泄されることが明らかになった。 ^3H -Gentamicinでは人尿中での極性代謝物の存在を示唆している¹¹⁾が、

物質収支が定量的でない点や、他報告例¹²⁾から、標識体の純度に問題があると思われる。

全身オートラジオグラフィにより胆嚢、消化管内容物に放射能が認められたことから、糞中へ排泄される1%程度の放射能は、胆汁由来のものと考えられる。また胆汁排泄率が約0.5%という報告³⁾から腸肝循環はきわめて少ないと推定される。

血漿中濃度は投与15分後に最大となった。しかし最高血中濃度は $13 \mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、他報告³⁾の2/3程度で低かった。これは投与容量に差があるためと解釈される。

投与5分後に投与部位に残存する放射能は21.9%であることから、KW-1062は投与部位から速やかに吸収されることがわかった。

各臓器中には広く、速やかに分布し、24時間には、ほとんど消失することが確かめられた。

腎においては、他臓器に比し濃度が高く、かつ持続傾向が認められた。Gentamicin, Kanamycin, Amikacin および Tobramycin は主に腎皮質部に局在することが最近ラット^{7,13)}犬¹⁴⁾、人¹⁵⁾において報告されている。この点を著者らは、アミノ配糖体系抗生物質では今まで行われていなかった全身オートラジオグラフィにより検討した。尿中排泄の多い初期では腎盂部に放射能が高く、時間が経過するに従って、相対的に皮質部に高い放射能が検出された。4時間以降3日後においては、漸減する傾向を示しながら皮質部に特異的に放射能の滞留が認められた。腎盂部の放射能は4時間以降では消失することから、尿中のKW-1062を反映していると考えられる。

骨端部へは投与初期に移行しやすく、4時間以降では消失したが、臓器内分布実験では大腿骨全部を試料としたためと、放射能が局在していたことにより濃度的に低い値が得られたと考えられる。Dibekacin⁹⁾、Gentamicin, Kanamycin, Streptomycin, および Viomycin¹⁶⁾においても骨によく移行するとの報告があり、アミノ配糖体系抗生物質に共通した移行性と推察された。

IV. 要 約

ラットおよびマウスに ^3H 、 ^{14}C -KW-1062を筋肉注射し、その吸収、分布、排泄および尿中代謝物の検索を行ない次の結果を得た。

(1) ^3H -KW-1062を白金黒触媒下、水素交換反応により合成した。

(2) ラットの血漿中および尿中濃度を放射能と抗菌活性の両面から測定し、両者ではほぼ一致した値を得た。

(3) ラットに $10 \text{ mg}/\text{kg}$ の ^3H -KW-1062を筋肉注射した時、投与部位からは速やかに吸収され、血漿中では、15分後で最大濃度となり、約0.5時間の半減期で

減少した。また血液中の放射能の9割は、血漿中に存在した。

尿中排泄は主たる排泄経路で、3時間までに84.5%排泄され、48時間まで96.3%に達した。糞中への排泄は少なく、48時間までに1%であった。

体内では広く分布し、多くの臓器では速やかに消失したが、腎においては高濃度で長く持続した。

(4) 尿中に代謝物と思われるものは認められなかった。

(5) マウスに60 mg/kgの¹⁴C-KW-1062を筋肉注射した時の全身オートラジオグラフィでは腎、骨端部、尿に多くの放射能が認められたが、4時間以降では腎、尿を除いて、他組織にはほとんど放射能は認められなかった。

腎では経過時間により分布の差がみられ、尿中排泄の多い初期(1時間以内)では、相対的に腎盂部に多く認められ、4時間以降3日後においては、皮質部のみ放射能が認められた。

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: 793~800, 1974
- 2) 佐藤 清, 丸茂博夫: KW-1062 ラット連続投与時の吸収・体内分布. *Chemotherapy* 25: 1875~1879, 1977
- 3) 佐藤 清, 丸茂博夫: KW-1062 の吸収・体内分布・排泄・代謝. *ibid.* 25: 1870~1874, 1977
- 4) WILSON, T. W.; D. KADAR, T. INABA & G. E. JOHNSON: Purification of tritiated gentamicin. *J. Label. Compds.* 9: 559~562, 1973
- 5) DEGUCHI, T. & S. OKUMURA: 未発表
- 6) 山田秀雄, 市橋輝久, 木下春樹: Tobramycin の吸収, 排泄, 分布, 代謝, 第2報. ¹⁴C-標識 Tobramycin による検討. *Chemotherapy* 23: 900~907, 1975
- 7) LUFT, F. C. & S. A. KLEIT: Renal parenchymal accumulation of aminoglycoside antibiotics in rats. *J. Infect. Dis.* 130(6): 656~659, 1974
- 8) 小宮 泉, 早坂洋司, 村田信二郎, 駒井知好, 梅村甲子郎: 3', 4'-Dideoxykanamycin B の吸収, 排泄, 分布および代謝(第一報). ラットにおける吸収, 排泄, 分布, 代謝について. *Jap. J. Antibiotics* 26(4): 49~54, 1973
- 9) LEWIS, J. E.; J. C. NELSON & H. A. ELDER: Radioimmunoassay of an antibiotic gentamicin. *Nature* 239: 214~216, 1972
- 10) WILSON, T. W.; W. A. MAHON & D. KADAR: Pharmacokinetics of tritiated gentamicin. *Clin. Res.* 20(3): 414, 1972
- 11) WILSON, T. W.; W. A. MAHON, T. INABA, G. E. JOHNSON & D. KADAR: Elimination of tritiated gentamicin in normal human subjects and in patients with severely impaired renal function. *Clin. Pharmacol. Ther.* 14(5): 815~822, 1973
- 12) LOUISE, J. R. & J. G. GEE: Pharmacology of gentamicin in man. *J. Infect. Dis.* 124 (suppl.): 98~105, 1971
- 13) LUFT, F. C.; V. PATEL, M. N. YUM & S. A. KLEIT: Experimental aminoglycoside nephrotoxicity. *J. Label. Clin. Med.* 86: 213~220, 1975
- 14) WHELTON, A.; G. G. CARTER, H. H. BRYANT, L. FOX & G. WALKER: Therapeutic implications of gentamicin accumulation in severely diseased kidneys. *Arch. Intern. Med.* 136: 172~176, 1976
- 15) EDWARDS, C. Q.; C. R. SMITH, K. L. BAUGHMAN, J. F. ROGERS & P. S. LIETMAN: Concentration of gentamicin and amikacin in human kidneys. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 9: 925~927, 1976
- 16) GIALDRONI, G. G. & S. FABIO: Penetration of gentamicin into bone. *G. Ital. Chemoioter.* 17 (1-4): 278~280, 1970

ABSORPTION, DISTRIBUTION AND EXCRETION OF
LABELED KW-1062 IN RAT AND MOUSE

AKIO ISHII, HARUSHIGE MINAGAWA, SHUZO OKUMURA
and TAKASHI DEGUCHI

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

KW-1062, a new aminoglycoside antibiotic, was labeled with tritium and carbon-14 by hydrogen exchange reaction and biosynthesis, respectively.

^3H -KW-1062 was administered intramuscularly in the rat was absorbed immediately to show the highest blood level at 15 min. Ninety six percent of KW-1062 was excreted in the urine and only 1% in the feces by 48 hrs. No urinary metabolite was found both in radioactivity and bioactivity.

Distribution of KW-1062 was also investigated by autoradiography in mice. ^{14}C -KW-1062 was located in the epiphysis temporarily, but in the cortex of the kidneys it distributed highly for prolonged time.