

KW-1070 標識体の生体内動態

井上顯信・奥村修造・出口隆志・丸茂博大

協和发酵工業株式会社医薬研究所

新しいアミノ配糖体系抗生物質である KW-1070 の生体内動態について、¹⁴C 標識体を用いて検討した。

ラットに筋肉内投与 (20mg/kg) した KW-1070 は投与部位からすみやかに吸収され、15 分後に最高血中濃度 30 μg/ml を示し血中消失半減期は約 30 分であった。また投与初期に全身の支持組織、とくに軟骨組織への一過性の分布がみられ腎においては他臓器に比し濃度が高く、かつ生物学的半減期は 5.4 日と持続的であった。主排泄経路は尿であり 48 時間までに大部分が排泄され胆汁中あるいは糞中排泄は極めて低かった。さらにモルモットに KW-1070 を 100mg/kg 筋肉内投与したときその内耳リンパ液中の最高濃度は投与後 4 時間に現われ、22 μg/ml を示した。このときの生物学的半減期は 6.8 時間で血中の消失半減期 50 分よりかなり長かった。

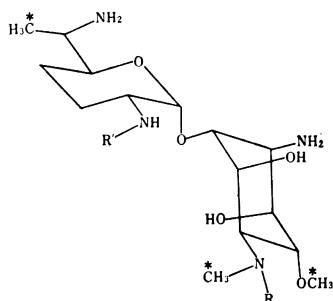
以上述べた KW-1070 の生体内動態は他のアミノ配糖体系抗生物質と一致していた。

KW-1070 (fortimicin) は *Micromonospora olivosterospora* により産生され、新しいアミノ配糖体系抗生物質である^{1~3)}。本薬物は Fig. 1 の化学構造⁴⁾をもちグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示し、広範囲の抗菌スペクトルを示す⁵⁾。

体内動態については抗菌活性による検討結果がすでに報告されているが⁶⁾、今回、著者らは KW-1070 ラベル体 (¹⁴C) を用いて吸収、分布、排泄および尿中代謝物の有無を検索した。また腎毒性は amikacin より軽度であり、聴器障害についてもこれまで開発されたアミノ配糖体系抗生物質の中では最も弱いと報告されている⁵⁾。そこで腎毒性、内耳障害に関するラットにおける腎への移行性、またモルモットにおける内耳リンパへの移行性についても検討した。

Fig. 1 Structure of KW-1070 and its derivatives

KW-1070 (FM-A) : R=COCH₂NH₂, R'=H
FM-B : R=H, R'=H
iso FM-A : R=H, R'=COCH₂NH₂
*Site of radioactivity



I. 実験材料および方法

1. KW-1070 標識体の性質

¹⁴C-KW-1070 は奥村ら⁷⁾によって合成され、比放射能 1.84 μCi/mg 力価、放射化学的純度 96%、化学的純度 96% のものを使用した。その化学構造と標識された ¹⁴C の位置を Fig. 1 に示した。

2. 投与検液の調製および投与方法

吸収、分布、排泄実験には比放射能が 0.2 μCi/mg 力価となるよう上記 ¹⁴C-KW-1070 を希釈し、また全身オートラジオグラフィー用には 1.8 μCi/mg 力価のものをそのまま注射用蒸留水に溶解した。内耳リンパ移行性実験では KW-1070 (583 mg 力価/g) を注射用蒸留水に溶解し 175 mg 力価/ml となるように調製した。吸収、分布、排泄実験においては、投与量 20 mg 力価/kg、内耳リンパ移行性実験においては投与量 100 mg 力価/kg で左後肢大腿部に約 0.2 ml を筋肉内注射した。

3. 使用動物

吸収、分布、排泄実験には Wistar 系雄性ラット、体重 200±10 g のものを 1 群 5 匹使用した。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。

内耳リンパ移行性実験には Hartley 系白色雄性モルモットの体重 350 g で耳介反射の正常なものを一群 3 匹として使用した。

4. 組織採取法

吸収、分布、排泄実験においては薬物投与後、5, 15, 30 分、1, 2, 4, 6, 24, 48, 72 時間に断頭採血し、臓器摘出を行なった。血液はヘパリン処理し、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ンホモジナイザーでホモジナイズしその一部を試料とした。

内耳リンパ液移行性実験においては、血漿採取は、モルモットを各採取時間になつたらただちにエーテル麻酔下で、開胸し、心臓左心室よりヘパリン処理した注射筒で採血し遠心分離して得た。内耳リンパ液は、血漿採取後のモルモットの頸椎を切断し頭蓋骨を切開して左右の中耳骨胞を摘出した。中耳骨胞から外リンパ液を採取するため、外耳道より蝸牛を破損しないようにはさみを入れ中耳腔を立体顕微鏡下で、木綿針とピンセットを用いて、きぬた骨、あぶみ骨をはずした。重量既知のキャビラリーガラス管(0.4mmφ×10cm)で蝸牛の卵円窓より前庭階外リンパ液を採取し、アルコールランプで封管した。さらに正円窓より同様にキャビラリー管で鼓室階外リンパ液を採取し封管し、重量測定後試料とした。

5. 排泄実験

尿および糞は薬物投与後、代謝ケージにて分離した。尿は0~6, 6~12, 12~48時間ごとに氷冷下で採取し、糞は乾燥粉碎後測定試料とした。胆汁はラットをエーテル麻酔下で開腹し、胆管カニュレーションを施行し腹部を縫合したのち、ボールマンケージに固定し麻醉覚醒後、上記の方法で薬物を投与後0~6, 6~12, 12~48時間ごとに採取し測定試料とした。

6. 放射能の測定

血漿、尿などの水溶性液体ではその0.2ml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 6g/l)7mlと混合し、過塩素酸0.3mlを添加溶解後液体シンチレーションカウンター(Aloka LSC-653)によって試料中の放射能を測定した。臓器、糞については、100~200mgを秤量乾燥後サンプルオキシダイマー(Aloka ASC-111)により処理しジオキサン系シンチレーター(POPOP 0.4g, DPO 4g, ナフタリン100g, トルエン150mlおよびメタノール100mlにジオキサンを加えて1,000mlとする)15ml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0.2~0.5mlを綿球にしみ込ませ、乾燥後、サンプルオキシダイマーにより上述の方法で処理した。

7. 全身オートラジオグラフィー

薬物投与後、1, 4, 24時間に麻醉死させ、ドライアイス-アセトン混液中で凍結した。試料台上で3%および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ー用クレオステット(中川製作所製NA-200F)により常法にしたがって、厚さ40μmの切片を作成した。凍結乾燥切片と工業用X線フィルム(サクラタイプN)と20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。

8. 尿中代謝物の検索

¹⁴C-標識KW-1070投与後、0~6および0~24時間の蓄尿について尿中代謝物の有無を調べた。尿10mlを弱酸性陽イオン交換樹脂IRC-50(NH₄⁺)20mlに吸着させ100mlの水によりカラムを洗浄後、1Nアンモニア水100mlで¹⁴C-KW-1070およびその代謝物を流出させた。得られた溶液を約2mlまで減圧下で濃縮し、硫酸でpH3とした。この溶液をシリカゲルプレート(Merck社製、Kieselgel 60)上にスポットCHCl₃:iso-ProOH:conc.NH₄OH 1:2:1(v/v)の溶媒系で展開後、フルラム[®](ロシュ社製)で蛍光発色させスポットをかきとり放射能の測定を行なった。

9. ラジオイムノアッセイ

モルモットから採取した血漿中KW-1070と内耳リンパ中KW-1070は奥村ら⁸⁾が開発したラジオイムノアッセイ法にて定量した。

II. 実験結果

1. 血漿中濃度

ラットに¹⁴C-KW-1070を投与したときの血漿中濃度をTable 1およびFig. 2に示した。投与後、薬物はすみやかに吸収され高い血漿中濃度を示した。最高血漿中濃度は投与後15~30分にみられ、生物学的半減期は29.3分、消失速度定数(K_{el})は $2.4 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ 、みかけの分布容量(V_d)は460ml/kgであった。

2. 臓器内分布

各臓器内放射能の経時変化をTable 1に示した。ま

Fig. 2 Plasma levels of ¹⁴C-KW-1070 in rats administered 20mg/kg i. m.

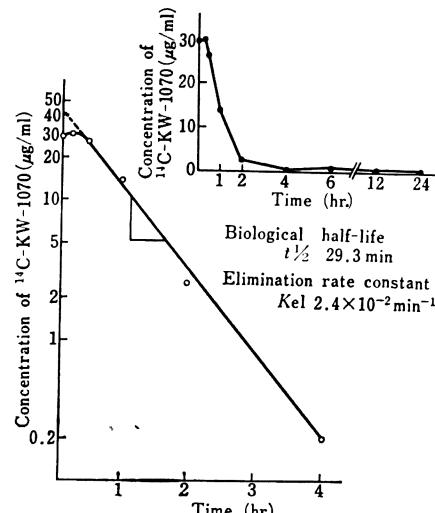


Table 1 Distribution of ¹⁴C-KW-1070 in various tissues of rats administered 20 mg/kg i.m.

Tissue	Concentration* ($\mu\text{g/g}$ or ml)				
	5 min	15 min	30 min	1 hr	2 hr
Blood	16.52 ± 3.06	16.50 ± 2.61	15.10 ± 0.66	7.94 ± 0.66	1.52 ± 0.27
Plasma	29.83 ± 5.44	30.13 ± 2.14	26.66 ± 1.05	13.99 ± 1.53	2.60 ± 0.44
Brain	1.18 ± 0.34	2.18 ± 0.39	1.92 ± 0.26	1.44 ± 0.48	0.31 ± 0.09
Eyes	3.89 ± 1.15	6.88 ± 0.99	4.61 ± 1.27	4.68 ± 0.85	1.15 ± 0.20
Thymus	4.30 ± 0.93	6.18 ± 1.29	5.12 ± 0.19	4.92 ± 0.96	1.07 ± 0.23
Heart	6.28 ± 1.12	7.61 ± 0.93	7.12 ± 0.38	4.02 ± 0.32	0.87 ± 0.13
Lung	14.12 ± 4.73	9.49 ± 1.65	18.72 ± 4.16	6.85 ± 1.10	2.08 ± 0.19
Liver	3.34 ± 1.43	6.60 ± 0.51	5.34 ± 0.26	3.10 ± 0.30	1.58 ± 0.33
Kidney	35.58 ± 9.19	81.82 ± 7.47	190.03 ± 53.86	65.68 ± 13.66	73.84 ± 3.27
Adrenal gland	6.23 ± 2.23	6.66 ± 1.39	26.05 ± 4.27	12.96 ± 4.99	3.76 ± 1.05
Spleen	2.95 ± 0.64	7.02 ± 0.64	14.14 ± 2.50	6.99 ± 2.12	2.48 ± 1.19
Testis	1.37 ± 0.52	3.00 ± 0.36	4.37 ± 0.64	3.35 ± 0.71	0.68 ± 0.05
Muscle	3.63 ± 1.48	3.70 ± 0.89	3.67 ± 0.46	3.04 ± 0.74	0.61 ± 0.10
Skin	2.74 ± 0.42	8.42 ± 2.16	9.32 ± 0.72	7.69 ± 1.93	2.48 ± 0.55
Bone	4.40 ± 0.92	3.02 ± 0.31	4.95 ± 0.63	4.27 ± 1.00	1.21 ± 0.39
Stomach	2.44 ± 0.72	3.76 ± 0.47	4.93 ± 0.73	3.45 ± 0.81	1.79 ± 0.29
Small intestine	7.22 ± 2.18	12.68 ± 2.60	16.53 ± 4.74	10.62 ± 3.84	7.92 ± 1.70
Large intestine	4.49 ± 1.30	5.15 ± 0.93	12.29 ± 5.24	5.89 ± 2.70	3.32 ± 1.78
Caecum	2.76 ± 1.72	3.95 ± 1.17	3.15 ± 0.74	3.20 ± 1.28	1.74 ± 0.45
Content in stomach**	0.10 ± 0.04	0.16 ± 0.08	0.22 ± 0.04	0.09 ± 0.01	0.05 ± 0.02
Cont. in small intestine**	0.34 ± 0.09	0.59 ± 0.04	1.16 ± 0.64	0.63 ± 0.19	0.94 ± 0.23
Cont. in large intestine**	0.14 ± 0.09	0.33 ± 0.08	0.36 ± 0.20	0.32 ± 0.44	0.10 ± 0.06
Cont. in caecum**	0.16 ± 0.05	0.40 ± 0.03	0.62 ± 0.18	0.26 ± 0.11	0.12 ± 0.03
Site of administration	267.54 ± 138.05	111.10 ± 55.31	47.10 ± 15.02	19.37 ± 10.71	6.21 ± 3.27
	4 hr	6 hr	24 hr	48 hr	72 hr
Blood	0.10 ± 0.05	0.16 ± 0.08	0.08 ± 0.04	0.04 ± 0.05	0.06 ± 0.02
Plasma	0.24 ± 0.09	0.39 ± 0.11	0.04 ± 0.03	0.05 ± 0.02	0.04 ± 0.03
Brain	0.13 ± 0.02	0.09 ± 0.01	0.05 ± 0.02	0.04 ± 0.02	0.05 ± 0.02
Eyes	0.24 ± 0.15	0.50 ± 0.19	0.32 ± 0.10	0.20 ± 0.09	0.20 ± 0.14
Thymus	0.41 ± 0.08	0.43 ± 0.12	0.26 ± 0.04	0.26 ± 0.05	0.27 ± 0.05
Heart	0.26 ± 0.04	0.23 ± 0.04	0.19 ± 0.08	0.18 ± 0.06	0.20 ± 0.10
Lung	0.72 ± 0.09	0.66 ± 0.07	0.43 ± 0.09	0.40 ± 0.10	0.42 ± 0.08
Liver	1.26 ± 0.15	1.35 ± 0.20	0.62 ± 0.07	0.58 ± 0.12	0.60 ± 0.08
Kidney	71.04 ± 8.77	76.62 ± 9.46	74.82 ± 6.00	64.02 ± 8.70	56.30 ± 6.00
Adrenal gland	3.87 ± 1.37	2.23 ± 1.80	1.11 ± 0.59	3.40 ± 2.51	2.22 ± 0.40
Spleen	1.77 ± 0.75	1.29 ± 0.41	1.24 ± 0.42	1.18 ± 0.22	1.30 ± 0.50
Testis	0.28 ± 0.08	0.28 ± 0.05	0.23 ± 0.02	0.18 ± 0.07	0.13 ± 0.02
Muscle	0.20 ± 0.09	0.17 ± 0.06	0.11 ± 0.06	0.08 ± 0.02	0.13 ± 0.09
Skin	0.86 ± 0.17	0.92 ± 0.20	0.63 ± 0.08	0.58 ± 0.18	0.50 ± 0.11
Bone	0.68 ± 0.31	0.52 ± 0.11	0.51 ± 0.30	0.50 ± 0.20	0.40 ± 0.13
Stomach	0.74 ± 0.18	2.21 ± 1.34	0.57 ± 0.23	0.36 ± 0.15	0.24 ± 0.04
Small intestine	4.78 ± 1.61	2.31 ± 0.73	1.10 ± 0.29	0.84 ± 0.56	0.42 ± 0.05
Large intestine	2.33 ± 0.83	3.04 ± 0.84	2.05 ± 0.58	1.36 ± 0.67	0.64 ± 0.10
Caecum	3.34 ± 0.70	6.46 ± 0.94	2.43 ± 1.24	1.05 ± 0.77	0.54 ± 0.19
Content in stomach**	0.05 ± 0.04	0.07 ± 0.03	0.00 ± 0.01	0.00 ± 0.01	0.08 ± 0.10
Cont. in small intestine**	0.24 ± 0.05	0.19 ± 0.10	0.11 ± 0.05	0.05 ± 0.03	0.03 ± 0.02
Cont. in large intestine**	0.06 ± 0.05	0.16 ± 0.11	0.14 ± 0.04	0.08 ± 0.07	0.14 ± 0.09
Cont. in caecum**	0.48 ± 0.17	1.81 ± 0.81	0.52 ± 0.29	0.26 ± 0.16	0.11 ± 0.05
Site of administration	2.42 ± 1.61	1.79 ± 1.52	3.08 ± 2.80	0.39 ± 0.29	2.24 ± 1.74

* Mean ± S.D., ** The values are expressed as percent of dose (%).

た、腎内放射能の経時変化を Fig. 3 に図示した。各臓器への移行は 1 時間以内にピークに達し、腎を除きすみ

Fig. 3 Concentration of ^{14}C -KW-1070 in the kidney of rats administered 20 mg/kg i. m.

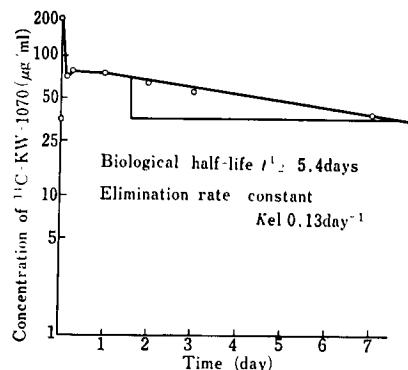
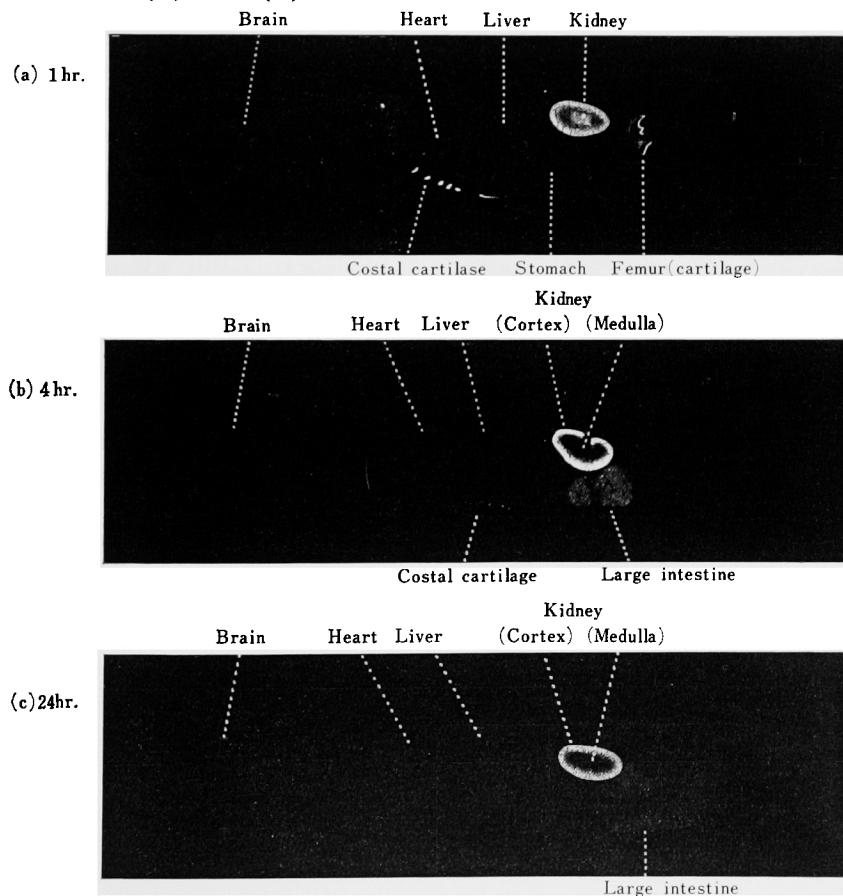


Fig. 4 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity in sections taken from the left side of male rats after intramuscular administration of 20 mg/kg of ^{14}C -KW-1070, (a) 1 hr., (b) 4 hr., (c) 24 hr.



やかに消失した。腎においては他の臓器に比べ高濃度に分布し、その消失も遅く生物学的半減期 ($T_{1/2}$) は 5.4 日であった。全消化管内に存在する放射能は投与後 0.5 時間が最大で投与量の 2.4% であった。 ^{14}C -KW-1070 をラットに投与したときの全身オートラジオグラフィーを Fig. 4 に示した。投与後 1 時間には腎皮質、腎盂、肝、軟骨への分布がみられ、他の臓器における放射能は少なかった。4 時間では腎皮質に高く、消化管にも放射能がみられた。24 時間後には腎皮質のみ滞留しており他の臓器からは放射能のはほとんどが消失していた。

5. 尿中代謝物の検索

薬物投与後 0~6 時間に回収した尿中代謝物を TLC 上で展開したときの放射能分布を Fig. 5 に示した。未変化体である KW-1070 と同じ R_f 値にはほぼ単一のスポットが認められ、24 時間までに回収された尿についても同様の結果を得た。

Fig. 5 Thinlayer chromatogram of urine of rat (0~6 hr.) Solvent : CHCl_3 : iso-proO H : conc-NH₄OII (1:2:1, by volume) Plate: Kieselgel 60 (Merck) Sample (urine) was treated with IRC-50 (NH_4^+)

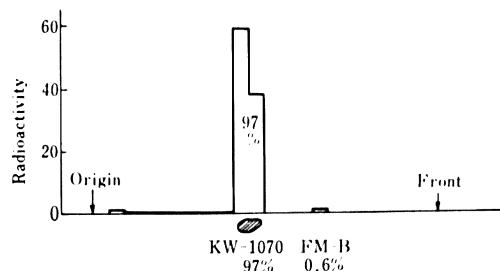


Table 2 Urinary, biliary and faecal excretion of ^{14}C -KW-1070 in rats administered i.m.

		Time (hr.)	0~6	6~12	12~24	24~48	Total
Percent of dose (%)	Urinary excretion	79.3 ± 6.4	7.7 ± 3.3	2.1 ± 1.1	3.2 ± 1.4	92.5 ± 3.4	
	Biliary excretion	0.26 ± 0.24	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.01	trace	0.31 ± 0.24	
	Faecal excretion		1.0 ± 0.6	1.8 ± 0.5	1.3 ± 0.4	4.1 ± 0.6	

6. モルモットにおける内耳リンパ移行性

モルモットに KW-1070 100mg/kg を筋肉内注射したときの血漿中濃度、および内耳リンパ濃度を Table 3 に示した。血漿中濃度は投与 1 時間後にはピークに達し $141.3 \mu\text{g/ml}$ を示した。ピーク後急速に消失し、消失半減期 ($T_{1/2}$) は 48 min、みかけの分布容量 (V_d) として 270 ml/kg を得た。また、内耳リンパ液中濃度は、投与 4 時間後にピークに達し、このときの最高濃度は $22.0 \mu\text{g/ml}$ で、消失半減期 ($T_{1/2}$) は 6.8 hr であった。

III. 考 察

KW-1070 を筋肉内投与した場合、薬物は投与部位から速やかに吸収されて、15分後に最高血漿中濃度 $30 \mu\text{g/ml}$ に達し、以後生物学的半減期 ($T_{1/2}$) 29.3 分で消失した。このような血中動態は他のアミノ配糖体系抗生物

質とほぼ一致していた。また、全血中の薬物濃度から、ラットにおけるヘマトクリット値 49.5% を用いて血漿画分中に存在する KW-1070 の百分率を求めるとき、投与後 15 分で 92.2%、1 時間で 89.0% となり、薬物の大部分が血漿中に存在することが示された。これは tobramycin⁹⁾、sagamicin¹⁰⁾においても報告されている。

腎を除く他の臓器に、KW-1070 は広く分布し、比較的速やかに消失した。全身オートラジオグラム上では骨端部を始めとする軟骨組織への特異的な薬物の移行が認められるが投与初期に極めて高く、4 時間後にはかなりの放射能が消失した。このような現象は sagamicinにおいてもみられ、アミノ配糖体系抗生物質と軟骨組織の基質である酸性ムコ多糖とのイオン結合を主体とする可逆的な複合体形成に基づき、大きな分布容量を示す 1 つの要因と考えられる。

アミノ配糖体系抗生物質が内耳障害を起すことはよく知られているが^{11~13)}、KW-1070 は現在まで開発されているアミノ配糖体系抗生物質のうち最も内耳毒性が低く、ribostamycin と同等もしくはやや軽度であるとされている¹⁵⁾。アミノ配糖体系抗生物質の内耳障害は前庭器およびコルチ器の刺激受容器である外有毛細胞の損傷に基づくことが明らかになっているが、内耳リンパ液を介した薬物の移行性と内耳毒性との関連性を調べるために内耳リンパ液中濃度を測定した。KW-1070、100mg/kg をモルモットに筋肉内投与 4 時間後に得られた最高リンパ液中濃度 $22 \mu\text{g/ml}$ は gentamicin (100mg/kg, $19 \mu\text{g/ml}$) よりやや高く、amikacin (50mg/kg, $27 \mu\text{g/ml}$) より低かったが¹⁴⁾、KW-1070 の消失半減期 6.8 時間は、上記実験例で得られている gentamicin の約 11 時間より低い値である。しかし、別の実験では gentamicin について消失半減期 8 時間 (100mg/kg i.m. モルモット) も得られており¹⁵⁾、また gentamicin より聽器毒性の低い gentamicin C₁ は内耳リンパ液中濃度において gentamicin と差がないことも報告されている¹⁶⁾。したがって内耳毒性を発現させるに要する内耳リンパ液中濃度は最高濃度、消失半減期の他に各薬物に対する組織感受性を考慮して決定されるものと考えられる。そして、組織に対する親和性には酸性ムコ多糖¹⁷⁾、リン脂

Table 3 Plasma and perilymph levels of KW-1070 in guinea pigs administered 100 mg/kg i.m.

Tissue	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)*							
	1	2	4	6	8	16	24	48
Plasma	141.3 ± 12.3	83.6 ± 12.2	9.9 ± 1.6	3.3 ± 0.6	0.40 ± 0.02	0.06 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.04 ± 0.01
Perilymph	9.13 ± 3.13	11.07 ± 1.86	22.00 ± 8.49	12.38 ± 4.12	6.27 ± 0.72	3.11 ± 0.83	1.57 ± 0.18	0.10 ± 0.03

* Mean ± S.D.

質^{18,19)}などのアニオンが関与しているものと推定される。

KW-1070 の主排泄経路は人のアミノ配糖体系抗生物質と同様尿であり、胆汁中排泄は極めて低かった。尿中には投与 6 時間まで代謝物または分解物がほとんど認められないことから KW-1070 は生体内で安定である。またオートラジオグラム上に認められる消化管内容物中放射能は投与後 6 時間に最大となり投与量の約 2% が分布した(Table 1)。胆汁中排泄は極めて低いので、KW-1070 が消化管分泌された結果と考えられこれは sagamicin¹⁰⁾についても見られた現象である。

腎における KW-1070 の生物学的半減期として 5.4 日(130 hr)が得られたが、この値は他剤について報告されている値 2~8.6 日の中間に位置している^{20~22)}。Gentamicin のミクロオートラジオグラフィー^{23,24)}および生化学的手法²⁵⁾により、アミノ配糖体系抗生物質は腎近位尿細管上皮細胞のリソーム内に局在することが報告され、また腎毒性の発現様式もリソーム酵素の放出に基づくものとされているので²⁶⁾。薬物の腎内濃度は、測定手法や薬物の腎内での存在状態によって影響されるものと思われる。このような動態の共通性から内耳におけると同様、アミノ配糖体系抗生物質の腎毒性は腎組織の感受性の差に基づくと解釈される。

謝 辞

内耳リンパ移行実験を御教示頂いた鶴見大学歯学部病理学教室秋吉正豊教授に深く感謝致します。

文 献

- 1) NARA, T.; M. YAMAMOTO, I. KAWAMOTO, K. TKAYANA, R. OKACHI, S. TAKASAWA, T. SATO & S. SATO: Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics. I. Production organism, fermentation and biological properties of fortimicins. *J. Antibiotics* 30 : 533~540, 1977
- 2) OKACHI, R.; S. TAKASAWA, T. SATO, S. SATO, M. YAMAMOTO, I. KAWAMOTO & T. NARA: Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics II. Isolation, Physico-chemical and chromatographic properties. *J. Antibiotics* 30 : 541~551, 1977
- 3) GIROLAMI R. S. & J. M. STAMM: Fortimicin A and B, new aminoglycoside antibiotics. V. *In vitro* study of fortimicin A compared with other aminoglycosides. *J. Antibiotics* 30 : 564~570, 1977
- 4) EGAN, R. S.; R. S. STANASZEK, M. CIROVIC, S. L. MULLER, J. TADANIER, J. R. MARTIN, P. COLLM, A. W. GOLDSTEIN, R. L. DE VAULT, A. C. SINCLAIR, E. E. FAGER & L. A. MITSCHER: Fortimicins A and B, new aminoglycoside anti-biotics. III. Structural identification. *J. Antibiotics* 30 : 552~563, 1977
- 5) 第 28 回日本化学会, 新薬シンポジウム I, KW-1070, 1980
- 6) 北浦啓三, 皆川治重, 峯浦和幸, 丸茂博大: KW-1070 の実験動物における吸収, 分布および排泄について。 *Chemotherapy* 29 S-2 : 176~181, 1981
- 7) OKUMURA, S.; T. DEGUCHI and H. MARUMO: Biosynthetic incorporation of methyl groups into fortimicins. *J. Antibiotics* 34 : 1360~1362, 1981
- 8) 奥村修造, 出口隆志, 丸茂博大: ³H-Fortimicins のラジオイムノアッセイ。 *Jap. J. Antibiotics* 33 : 1125~1128, 1980
- 9) 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
- 10) 石井昭男, 皆川治重, 奥村修造, 出口隆志: KW-1062 標識体の吸収・分布・排泄。 *Chemotherapy* 25 : 1880~1887, 1977
- 11) 秋吉正豊: アミノ配糖体系抗生物質の聴毒性。 *最新医学* 32 : 1540~1549, 1977
- 12) MATSUOKA, H.; M. SUZUKI, Y. TOYODA, K. NAKAMA & H. Takenaka: Quantitative evaluation of streptomycin toxicity on the vestibular sensory epithelia: Relationship between function and histological changes. *Proc. Barany Society* : 410~414, 1975
- 13) 秋吉正豊: 聴覚障害の発生機序からみた聴器毒性薬物。 *日刊薬事* 21 : 968~979, 1979
- 14) FEDERSPIL, P.; W. SCHATZLE & E. TIESLER: Pharmacokinetic, histological and histochemical investigation on the ototoxicity of gentamicin, tobramycin and amikacin. *Arch. Oto-Rhino-Laryng.* 217 : 147~166, 1977
- 15) 石井昭男, 出口隆志: 未発表 data
- 16) FOX, K. E.; R. E. BRUMMETT, R. BROWN & D. HIMES: A comparative study of the ototoxicity of gentamicin and gentamicin C₁. *Arch. Otolaryngol.* 106 : 44~49, 1980
- 17) DEGUCHI, T.; A. ISHII & M. TANAKA: Binding of aminoglycoside antibiotics to acidic mucopolysaccharide. *J. Antibiotics* 31 : 150~155, 1978
- 18) SCHACHT, J.: Isolation of an aminoglycoside receptor from guinea pig inner ear tissues and kidney. *Arch. Oto-Rhino-Laryng.* 224 : 129~134, 1979
- 19) ALEXANDER, A. M.; I. GONDA, E. S. HARPUR & J. B. KAYES: Interaction of aminoglycoside antibiotics with phospholipid liposomes studied by microelectrophoresis. *J. Antibiotics* 32 : 504~510 1979
- 20) LUFT, F. C.; V. PATEL, M. N. YUM & S. A.

- KLEIT: Experimental aminoglycoside nephrotoxicity. *J. Label. Clin. Med.* 86: 213~220, 1975
- 21) 池田智恵子, 立花章男, 矢野邦一郎: Sisomicin のマウス, ラット, イヌにおける吸収, 分布, 排泄。 *Jap. J. Antibiotics* 32: 312~324, 1979
- 22) 佐藤 滉, 丸茂博大: KW-1062 ラット連続投与時の吸収, 体内分布。 *Cancer Chemotherapy* 25: 1875~1879, 1977
- 23) KUHAR, M. J.; L. L. MAK & P. S. LIETMAN: Autoradiographic localization of ³H-Gentamicin in the proximal renal tubules of mice. *Antimicrob Agents & Chemother.* 15: 131~133, 1979
- 1979
- 24) SILVERBLATT, F. J. & S. KUEHN: Autoradiography of gentamicin uptake by the rat proximal tubule cell. *Kidney International* 15: 335~345, 1979
- 25) TULKENS, P. & A. TROUET: The uptake and intracellular accumulation of aminoglycoside antibiotics in lysosomes of cultured rat fibroblasts. *Biochem. Pharmacol.* 27: 415~424, 1977
- 26) KOSEK, J. C.; R. J. MAZZE & M. J. COUSINS: Nephrotoxicity of Gentamicin. *Lab. Invest.* 30: 48~57, 1974

THE PHYSIOLOGICAL DISPOSITION OF ¹⁴C-KW-1070

AKINOBU INOUE, SHYUZO OKUMURA, TAKASHI DEGUCHI

and HIROFUTO MARUMO

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

Biosynthesized ¹⁴C-KW-1070, a new aminoglycoside antibiotics, was administered intramuscularly in rats (20mg/kg), and absorption, distribution and excretion have been studied.

¹⁴C-KW-1070 was rapidly absorbed from the administration site to show the highest plasma level of 30 μ g/ml at 15 min., and was eliminated with a biological half life of 30 minutes.

The drug was highly distributed in cartilaginous tissues and was mostly eliminated in 4 hours. The radioactivity was localized at the kidney cortex for long period with a biological half life of approximately 5.4 days. ¹⁴C-KW-1070 was exclusively excreted into urine and biliary excretion was very small.

No metabolite nor degradation product was found in the urine collected for 6 hours.

Transfer of KW-1070 into the perilymph in guinea pigs has been also investigated. ¹⁴C-KW-1070 showed the highest level (22.0 μ g/ml) in the perilymph of guinea pigs at 4 hours after administration (100mg/kg, im) and was eliminated with a biological half life of 6.8 hours, which was much longer than plasma elimination half life of 50 minutes, estimated simultaneously.