

新アミノ配糖体系抗生物質 KW-1070 にかんする薬理学的研究

(第2報 循環系, 平滑筋臓器, 尿排泄に対する作用
ならびに抗原性の有無について)

大森 健守・石井 秀衛・山次 貞義・平山 滝幸

周藤 勝一・丸茂 博大

協和醗酵工業株式会社 医薬研究所

マウス, ラット, ウサギ, モルモット, ネコおよびイヌを使用し, 薬物安全性の立場から, KW-1070 の循環系, 平滑筋臓器および尿排泄等に対する作用を kanamycin (KM) および ribostamycin (RSM) の作用と比較検討した。さらに, KW-1070 の抗原性の有無についても検討した。(1) KW-1070 を静脈内に大量投与した場合, KM および RSM とほぼ同程度の血圧下降, 呼吸数増加, 末梢血管拡張および心拍数減少がみられた。KW-1070 の血圧下降は diphenhydramine, atropine, propranolol 等の薬物の影響を受けず, また迷走神経切断ウサギ, 脊髄ネコにおいても血圧下降は出現した。(2) KW-1070 の投与は摘出心臓, 心房の収縮力を抑制し, 拍動数を減少した。(3) 血液に対しては KW-1070 は 10^{-8} g/ml 以上の高濃度で溶血作用や凝固時間延長作用を示した。(4) KW-1070 の投与は摘出ウサギ回腸およびラット子宮の自動運動や摘出モルモット回腸, 気管, 輸精管の各種 spasmogen による収縮反応を抑制した。累積用量法でその作用を分析してみると, 非競合型拮抗様式を示したが, その pD_2' 値は KM および RSM のそれとほぼ同程度であった。(5) KW-1070 の投与はラットの尿および Na^+ 排泄量を軽度減少させたが, イヌの RPF, GFR など腎内血行動態には作用しなかった。(6) KW-1070 にはモルモット, マウス, ラットにおいて抗原性は認められなかった。

以上のように, KW-1070 は各種動物の循環系, 平滑筋臓器および尿排泄に対して, KM や RSM とよく似た作用を示したが, これら KW-1070 の一般薬理作用発現量は, 臨床適応時の投与量に比べて高用量であった。

前報¹⁾において, KW-1070 (fortimicin) の中枢および末梢神経系に対する薬理作用について報告した。本報では KW-1070 の循環器系, 平滑筋臓器, 尿排泄等に対する薬理作用を kanamycin および ribostamycin のそれと比較検討し, さらに, KW-1070 の抗原性についても検討したので報告する。

I. 実験材料

1. 使用薬物

検体として KW-1070 (力価 $619 \mu\text{g}/\text{mg}$, 協和醗酵), kanamycin sulfate (KM, 明治製菓) および ribostamycin sulfate (RSM, 明治製菓) を生理食塩液に用時溶解して使用した。なお, KW-1070, KM および RSM の投与量はすべて力価で表示した。その他, 次のような薬物を用いた。pentobarbital sodium (ネプタール[®], 大日本製薬), gallamine triethiodide (gallamine, ガラミン注射液[®], 帝国化学), noradrenaline (ノルアドレナリン[®], 三共), acetylcholine chloride (Acetylcholine, オビソート[®], 第一製薬), histamine dihydrochloride

(histamine, 和光純薬), 1,1-dimethyl-4-phenylpiperazinium iodide (DMPP, Parke Davis), heparin sodium (協和醗酵), serotonin creatinine sulfate (5-HT, 半井化学), urethane (カルバミン酸エチル, 東京化成), p-Aminohippurate (半井化学), creatinine (クレアチニンテストワコー, 和光純薬), freund's complete adjuvant (ヤトロソ), egg white albumin (EWA, Sigma), evans blue (和光純薬)。

2. 実験動物

実験に用いた動物および系統は次のとおりである。マウス (ddS 系, 雄, $18 \sim 22$ g), ラット (Wistar 系, 雄, $180 \sim 250$ g), ウサギ (日本白色種, 雄, $2.5 \sim 3.0$ kg), モルモット (Hartley 系, 雄, $300 \sim 450$ g), ネコ (雑種, 雌雄, $2.5 \sim 4.0$ kg) およびイヌ (雑種, 雌雄, $8 \sim 20$ kg)。

実験はすべて温度 $23 \sim 25^\circ\text{C}$, 湿度 $50 \sim 60\%$ の実験室で行なった。

II. 実験方法

1. 呼吸, 血圧, 心電図および末梢血流量に対する作用

1) イヌ: イヌを pentobarbital sodium (30 mg/kg 静脈内投与) で麻酔したのち, 気管から呼吸用ビクアップ (日本光電, MTR-1 TA) を介して呼吸を, 右大腿動脈から圧トランスデューサー (日本光電, MP-4T) を介して血圧を, 第Ⅱ誘導法によって心電図を, 右頸動脈および腎動脈にはめ込んだブルーベを介して血流量をポリグラフ (日本光電, RM-85) に記録した。なお, 心拍数は心電図より算出した。

2) ウサギ: ウサギを urethane (1g/kg 腹腔内投与) で麻酔したのち, 気管から呼吸用ビクアップを介して呼吸を, 頸動脈から圧トランスデューサーを介して血圧を, 第Ⅱ誘導法によって心電図をポリグラフに記録した。

3) ネコ: gallamine で不動化したネコおよび $C_1 \sim C_2$ レベルで脊髄を切断し上位中枢の影響を除去した脊髄ネコを用い, 薬物の大腿動脈血圧に対する作用を検討した。

2. 心臓に対する作用

1) 摘出心臓標本: モルモットの心臓を摘出し, LANGENDORFF 法²⁾にしたがって, KREBS-HENSELEIT 液 ($32 \pm 1^\circ\text{C}$, 95% $\text{O}_2 + 5\%$ CO_2 混合ガス泡出) を栄養液として, 自動運動および冠血管灌流量をポリグラフに記録した。

2) 摘出心房標本: モルモットの心房を摘出し, LOCKE 液 ($30 \pm 1^\circ\text{C}$, 混合ガス泡出) を栄養液として, MAGNUS 法により自動運動をポリグラフに記録した。

3. 血管に対する作用

1) 摘出大動脈標本: ウサギの大動脈を摘出し, TYRODE 液 ($37 \pm 1^\circ\text{C}$, 混合ガス泡出) を栄養液として MAGNUS 法で検討した。

2) 後肢血管灌流標本: イヌを pentobarbital sodium (30 mg/kg 静脈内投与) で麻酔したのち, 大腿動脈内にポリエチレン管を挿入し, 動脈圧をポンプ (Harvard, モデル 1210) を用いて定量灌流し, その灌流圧の変動をポリグラフに記録した。なお, 薬物は灌流大腿動脈の直前のゴム管内に注入した。

3) 皮膚血管透過性: 実験前日, 腹部を除毛したウサギを用い, 薬物 0.1 ml を皮内投与後, 1% Evans blue 4 ml/kg を静脈内投与して, 経時的に色素透過性を観察した。

4. 自律神経作動薬の血圧反応に対する作用

Pentobarbital sodium で麻酔したイヌを用い, 大腿動脈圧を観血的に記録した。noradrenaline 1 $\mu\text{g/kg}$,

acetylcholine 1 $\mu\text{g/kg}$, histamine 1 $\mu\text{g/kg}$ および DMPP 10 $\mu\text{g/kg}$ を静脈内投与した時に発現する血圧上昇または下降反応に対する薬物の作用を検討した。

5. 呼吸閉塞および頸動脈閉塞による血圧反射に対する作用

Urethane で麻酔したウサギを用い, 大腿動脈圧を観血的に記録した。呼吸閉塞は1分間, 頸動脈閉塞は30秒間行ない, このときの血圧上昇反射に対する薬物の作用を検討した。

6. 血液に対する直接作用

1) 溶血作用³⁾: Heparin 処理したウサギの血液 0.1 ml に薬物 1 ml を添加し, $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 1時間インキュベート後, 遠心分離してその上清を分光光度計 (島津製作所 QV-50, 波長 540 m μ) で測定した。

2) 血液凝固に対する作用: ウサギの血液と薬物を速やかに混和し, LEE & WHITE の方法⁴⁾に準じて, $37 \pm 1^\circ\text{C}$ の浴槽内で血液が凝固するまでの時間を測定した。

7. 摘出平滑筋に対する作用

1) ウサギ回腸自動運動に対する作用

ウサギの回腸を摘出し, 1.5~2.0 cm の切片とし, これを通気した $37 \pm 1^\circ\text{C}$ の TYRODE 液中に懸垂しその自動運動を等張性ヘーベルを介してキモグラフ紙上に記録した。

2) モルモット回腸に対する作用

モルモットの回腸を摘出し, MAGNUS 法によって $31 \pm 1^\circ\text{C}$ の TYRODE 液中で, acetylcholine, histamine, nicotine, 5-HT, および BaCl_2 の収縮反応に対する薬物の作用を検討した。なお, 薬物の前処置時間は3分とした。histamine および acetylcholine による収縮反応に関しては累積用量法⁵⁾をも用いて, 薬物との相互作用を検討した。

3) モルモット気管に対する作用

モルモットの気管を摘出し, EMMERSON & MACKAY⁶⁾の方法によって気管筋標本をつくり, 通気した TYRODE 液中で薬物の単独作用および histamine による収縮反応に対する作用を検討した。

4) モルモット輪精管に対する作用

モルモットの輪精管を摘出し, 通気した TYRODE 液 ($31 \pm 1^\circ\text{C}$) 中に懸垂し, 累積用量法による noradrenaline および acetylcholine の収縮反応に対する作用を検討した。

5) ラット子宮自動運動に対する作用

ラットの発情期, 発情間期および妊娠期 (妊娠 14 日目) の子宮を摘出し, 通気した LOCKE-RINGER 液 ($37 \pm 1^\circ\text{C}$) 中に懸垂し, その自動運動をキモグラフ紙上に記録した。

8. 小腸内炭末輸送能に対する作用

実験前 24 時間は水のみを与えて絶食させたマウスを 1 群 8~12 匹として用いた。薬物投与 15 分後に 5% 炭末 (10% アラビアゴム溶液で懸濁) 0.2 ml を経口投与した。30 分後に屠殺し、小腸全長に対する炭末移動率を対照群と比較した。

9. 尿および電解質排泄に対する作用

実験に供する 16 時間前より絶食したラットを用い、薬物投与と同時に生理食塩液 2.5 ml/100g を経口投与したのち、3 匹ずつ採尿用ケージに入れ、以後 6 時間にわたって採尿し、尿量を測定した。また採取した尿を蒸留水で 200 倍に稀釈し、蛍光光度計 (平沼産業, FPF-3A 型) にて尿中の Na^+ , K^+ の排泄量を測定した。

10. 腎機能に対する作用

イヌを pentobarbital sodium で麻酔後、採尿用として左右輸尿管に、採血用として右大腿動脈に、薬物投与用として前腕静脈にポリエチレン管を挿入した。実験に先だって primary solution として p-aminohippurate 20 mg/kg, creatinine 60 mg/kg を静脈内投与し、sustaining solution (p-aminohippurate 1g および creatinine 1.6g を生理食塩液に溶解し 1L とする) を 3.5 ml/min の速度で持続注入した。これら物質の血中濃度が一定となり、排泄尿量も一定になってから薬物を投与した。採尿、採血は 15 分ごとに投与 1.5 時間後までおこない、尿中および血中の p-aminohippurate, creatinine を定量⁷⁾してクリアランス値から腎血漿流量および糸球体濾過量を算出した。

11. 局所刺激性試験

1 群 6~7 羽のウサギを用い、SHINTANI らの方法⁸⁾にしたがって薬物 1 ml を右後肢大腿広筋内に投与し、投与時の痛みの反応の観察および投与部位局所の剖検および組織検索を行なった。左後肢大腿広筋内には生理食塩液を投与し、対照とした。

12. 抗原性試験

1) 動物の感作

モルモット：薬物を生理食塩液に溶解後、等量の Freund's complete adjuvant を加えてエマルジョンを調製し、その 0.2 ml を筋肉内に投与した。週 2 回の割合で 3 週間投与し、最終感作より 8 日目および 14 日目に Active systemic anaphylaxis 誘発試験を実施するとともに、14 日目には採血して抗血清を分離した。これらの抗血清は 56°C, 30 分間加温して非動化、小試験管に分注して -20°C で凍結保存し用に臨んで融解した。

ラット：MOTA の方法⁹⁾にしたがい、生理食塩液に溶解した薬物、水酸化アルミニウムゲル、百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン (2×10^{10} 個 *Bordetella pertusis*/

ml) を混和し、ラットの前後肢足趾皮内に投与して感作した。12 日後に採血し、3,000 rpm, 15 分間の遠心分離で得られる血清を -20°C で凍結保存した。

マウス：荻田および水島¹⁰⁾の方法にしたがって、水酸化アルミニウムゲルに吸着させた薬物 0.2 ml を、C57BL/6, BALB/C, C₃H/He および ddY の 4 つの近交系マウスの腹腔内に投与した。5 日後薬物のみを筋肉内投与して booster を行ない、最初の感作より 14 日後に採血し血清抗体検出に使用した。

2) Active systemic anaphylaxis 誘発試験

能動的に感作したモルモットを 1 群 5 匹として用い、誘発抗原を静脈内投与し、立毛、チアノーゼ、呼吸困難、死亡などのショック症状の発現を観察した。

3) Passive cutaneous anaphylaxis 反応 (PCA 反応)¹¹⁾

モルモット：モルモットの抗血清を 2 倍段階希釈して、その 0.1 ml をレシビエントのモルモットの背部皮内に投与した。3 時間後、誘発抗原 2 mg と Evans blue 色素 5 mg を静脈内投与し、30 分間の色素漏出をしらべた。

ラット：ラットの抗血清の 2 倍段階希釈液 0.05 ml をレシビエントのラットの背部皮内に投与し、48 時間後、誘発抗原 2 mg と色素 5 mg を静脈内投与し、30 分間の色素漏出をしらべた。

マウス：マウスの IgE 様抗体の検定をラット PCA によって行なった。マウスの抗血清の 2 倍段階希釈液 0.05 ml をラットの背部皮内に投与し、48 時間後、誘発抗原 6 mg と色素 5 mg を静脈内投与し、30 分間の色素漏出をしらべた。

4) 間接赤血球凝集反応

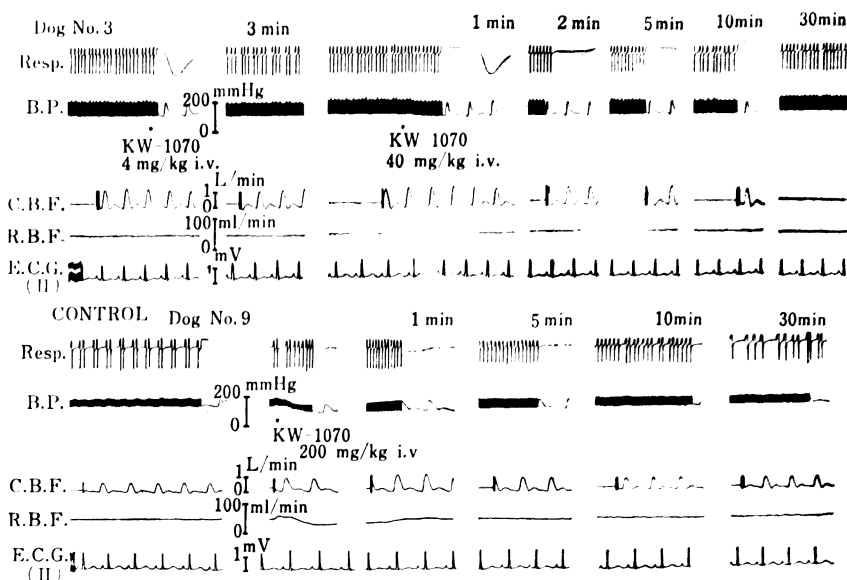
BOYDEN の方法¹²⁾にしたがい、タンニン酸処理綿羊赤血球に抗原を被覆させ、マイクロタイター皿によってモルモット抗血清の凝集価を測定した。

II. 実験成績

1. 呼吸、血圧、心電図および末梢血流量に対する作用

1) イヌ：KW-1070 4 および 20 mg/kg 静脈内投与では変化は認められなかった。40 mg/kg 投与では呼吸数の軽度増加、収縮期血圧および拡張期血圧の約 15~25 mmHg の下降、心拍数の軽度減少、頸動脈および腎動脈血流量では約 10~30 ml/min の増加がみられ、心電図は 4 例中 1 例において ST ならびに T 波の高さの減少がみられた。なお、これらの作用は 5~15 分後には消失し、正常に復した。さらに投与量を 100~200 mg/kg に増すと、呼吸数の増加、血圧の下降、心拍数の減少、ST ならびに T 波の高さの減少はより著明になり、その

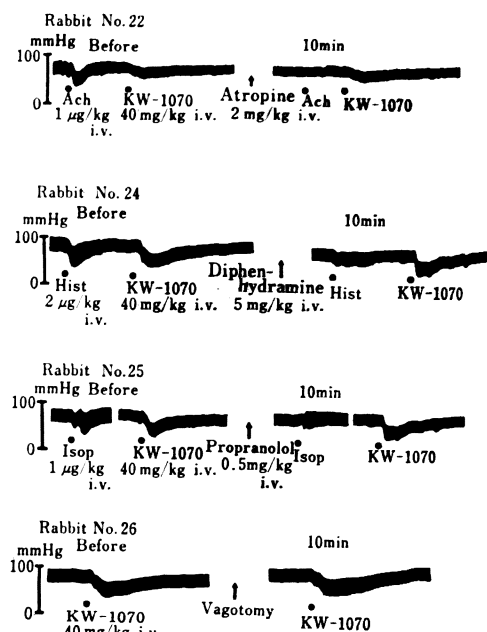
Fig. 1 Effects of KW-1070 on the respiration (Resp.), blood pressure (B. P.), carotid blood flow (C. B. F.), renal blood flow (R. B. F.), and E. C. G. in the anesthetized dogs



作用持続時間も延長したが、頸動脈および腎動脈血流量は逆に 15~35 ml/min 減少した (Fig. 1)。KM および RSM も 40 mg/kg 以上の用量で呼吸数の増加、血圧の下降、心拍数の減少、心電図の変化、末梢血流量の変化など KW-1070 投与時の変化と同様の症状を示した。KW-1070 300 mg/kg 筋肉内投与では呼吸、血圧、心電図および末梢血流量には何らの変化も認められなかった。

2) ウサギ: KW-1070 4 mg/kg 静脈内投与では変化が認められなかったが、40 mg/kg および 100 mg/kg 投与では投与直後に一過性の呼吸数増加、血圧下降、心拍数の減少および心電図波形上 R-R 間隔の延長が発現した。300 mg/kg 筋肉内投与では作用はみられなかった。KM および RSM も 40 mg/kg 以上を静脈内投与すると KW-1070 投与時の変化と同様の症状変化を示したが、筋肉内投与では変化は認められなかった。前述したように、KW-1070 40 mg/kg をウサギの静脈内投与した場合、15~25 mmHg の平均血圧の低下が認められるが、KW-1070 40 mg/kg を 30 分毎に 4 回投与してもその血圧下降作用の強さには変化が認められなかった。すなわち tachyphylaxis が認められなかった。抗コリン剤 atropine 2 mg/kg、抗ヒスタミン剤 diphenhydramine 5 mg/kg および β -遮断剤 propranolol 0.5 mg/kg を前処置しても、KW-1070 の血圧下降作用には変化がみられなかった。また、両側迷走神経を切断しても血圧下降作用は出現した (Fig. 2)。

Fig. 2 Effects of atropine, diphenhydramine, propranolol and vagotomy on the blood pressure response induced by KW-1070 40 mg/kg i.v. in rabbits



3) ネコ: ネコの場合も、イス、ウサギと同様、KW-1070 40 mg/kg 静脈内投与で約 20~40 mmHg 平均血圧の低下を示した。C₁~C₂ レベルを切断した脊髄ネコ

の場合、KW-1070 40 mg/kg 投与により約 5~15 mmHg の血圧下降を示した。なお、正常ネコの場合、薬物投与前の血圧は 90~120 mmHg であるが、脊髄ネコの場合

Fig. 3 Effect of KW-1070 on the blood pressure (B.P.) in the gallamine immobilized cat (Intact cat) and the spinal cat

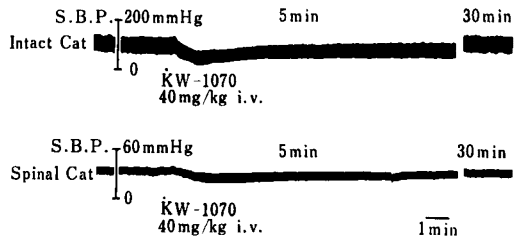
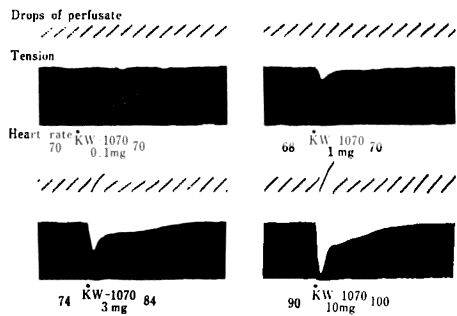


Fig. 4 Effect of KW-1070 on the movement of guinea-pig isolated heart (LANGENDORFF'S method)



35~40 mmHg と低く、KW-1070 40 mg/kg 投与後の血圧下降率を比較した場合、正常ネコで 20~35%、脊髄ネコで 18~40% とほぼ同程度であった (Fig. 3)。

2. 心臓に対する作用

1) 摘出心臓に対する作用

KW-1070 1~10 mg 投与により心収縮力、拍動数の減少および冠血管灌流量の増加を示した (Fig. 4, Table 1)。KM および RSM もほぼ同様の傾向を示した。なお、拍動数減少作用は三薬物の中で KW-1070 が最も弱かった。

2) 摘出心房に対する作用

KW-1070, KM および RSM はともに 10^{-4} g/ml 以上の用量で摘出心房の収縮力、拍動数を減少したが、この効果は栄養液で洗浄すると速かに消失した。なお、atropine 10^{-8} g/ml の前処置は acetylcholine の陰性変力、変時効果を抑制したが、KW-1070 の効果には無影響であった。一方、 CaCl_2 は 10^{-5} g/ml 以上の用量で濃度依存的に KW-1070 の陰性変力、変時効果に拮抗した (Fig. 5)。

3. 血管に対する作用

1) 摘出大動脈切片に対する作用

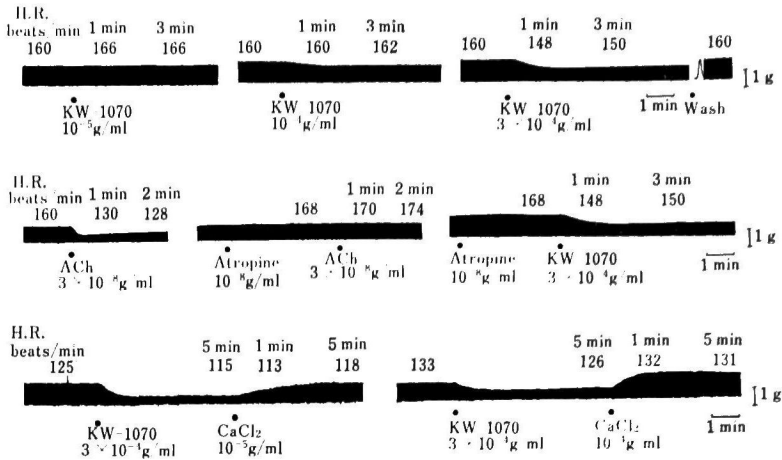
KW-1070 10^{-5} ~ 10^{-4} g/ml は大動脈切片の tonus には何ら影響を与えなかったが、noradrenaline 10^{-5} g/ml によって生じた tonic contraction に対し 3×10^{-4} g/ml 以上の用量で弛緩作用を示した。KM および RSM も 3×10^{-4} g/ml 以上の用量で同様の弛緩作用を示した。

Table 1 Effects of KW-1070, kanamycin and ribostamycin on the guinea-pig isolated heart (Langendorff's method)

Compound	Dose (mg)	No. of exp.	Maximum change (%)		
			Contractile tension	Heart rate	Perfusion volume
KW-1070	0.3	4	- 5.5±3.0	+ 0.6± 0.5	+ 2.5±1.4
	1.0	5	-19.5±2.8	- 0.1± 1.5	+11.9±4.5
	3.0	5	-36.8±3.2	- 3.9± 3.3	+14.9±3.9
	10.0	5	-84.3±4.7	-19.4±10.3	+43.6±7.5
Kanamycin	0.3	4	- 2.2±1.8	- 3.8± 1.2	0
	1.0	4	-26.7±7.1	- 8.4± 4.3	+ 8.2±2.4
	3.0	4	-47.1±6.0	-17.5± 4.9	+27.6±6.5
	10.0	4	-86.7±2.6	-52.1± 1.9	+41.3±5.6
Ribostamycin	0.3	4	- 2.0±1.6	- 0.9± 0.7	0
	1.0	4	-20.5±4.8	- 4.3± 1.0	+10.6±2.5
	3.0	4	-43.1±5.9	-14.7± 2.4	+13.8±2.4
	10.0	4	-81.1±4.7	-40.7± 9.4	+27.9±6.2

+: Increase, -: Decrease,
Each value represents the mean±S.E.

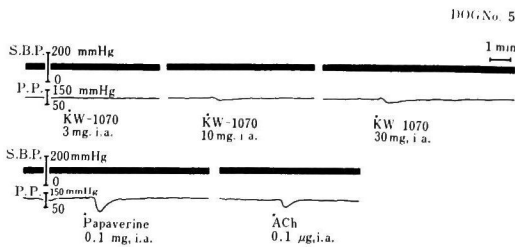
Fig. 5 Effects of atropine and CaCl_2 on negative inotropic and chronotropic action of KW-1070 in the isolated guinea-pig atria



2) 後肢血管灌流圧に対する作用

KW-1070, KM および RSM を動脈内投与した場合、10 mg 以上の用量で 15~25 mmHg の灌流圧の低下すなわち血管拡張作用を示した。三薬物の血管拡張作用はほぼ同程度であった。active controlとして用いた acetylcholine および papaverine では、Fig. 6 に示されるように著明な血管拡張作用が認められた。

Fig. 6 Effect of KW-1070 on the perfusion pressure (P.P.) of the hind leg in dog



3) 皮膚血管透過性に対する作用

KW-1070 1~1,000 μg を皮内に投与しても、色素斑の出現は認められなかった (Fig. 7)。Histamine 50 μg

Fig. 7 Effect of KW-1070 on the dermal tissue permability of rabbit

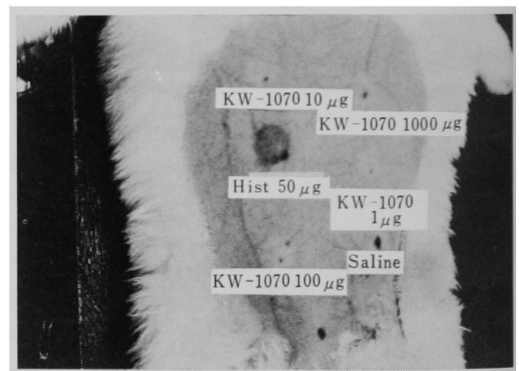
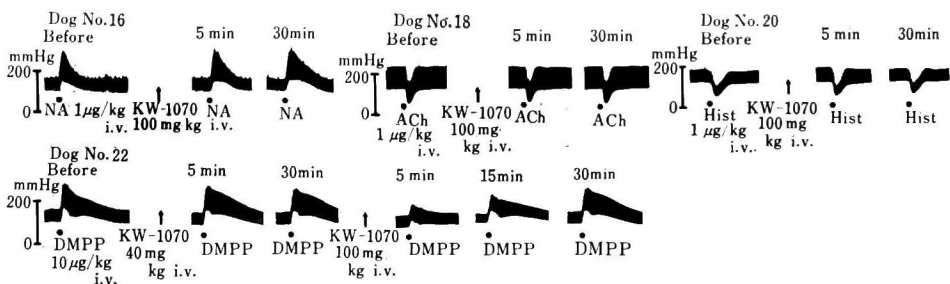


Fig. 8 Effects of KW-1070 on the blood pressure responses induced by noradrenaline (NA), acetylcholine (ACh), histamine (Hist) and DMPP in dogs



を投与した場合には著明な色素斑の出現が認められた。

4. 自律神経作動薬の血圧反応に対する作用
KW-1070 4, 40 および 100 mg/kg を静脈内投与しても, noradrenaline 1 μg/kg の血圧上昇反応, Acetylcholine 1 μg/kg および histamine 1 μg/kg の血圧下降作用には何ら変化が認められなかった。節刺激剤 DMPP 10 μg/kg の血圧上昇反応は KW-1070 40 mg/kg を投与しても変化はみられなかったが, 100 mg/kg を投

与した場合, Fig. 8 にみられるように軽度抑制された。

5. 呼吸閉塞および頸動脈閉塞による血圧反射に対する作用

KW-1070 40 および 100 mg/kg 静脈内投与は呼吸閉塞および頸動脈閉塞による血圧上昇反応に対して何ら作用しなかった (Fig. 9)。

6. 血液に対する直接作用

1) 溶血作用: KW-1070 は 3×10^{-3} g/ml 以下の濃度では作用を示さなかったが, $6 \times 10^{-3} \sim 10^{-1}$ g/ml という高濃度で溶血作用を示した。KM および RSM は溶血作用を示さなかった (Table 2)。

2) 血液凝固に対する作用: KW-1070 は 10^{-4} g/ml 以下の濃度では作用を示さなかったが, 10^{-3} g/ml 以上の濃度で血液凝固までの時間を有意に延長した。KM および RSM は 5×10^{-3} g/ml 以上の濃度で血液凝固時間を延長した (Table 3)。

7. 摘出平滑筋に対する作用

1) ウサギ摘出回腸自動運動に対する作用

KW-1070 $10^{-6} \sim 10^{-4}$ g/ml は摘出腸管の自動運動に対してほとんど作用を示さなかったが, $3 \times 10^{-4} \sim 3 \times 10^{-3}$ g/ml で筋緊張度の低下および自発性収縮の振幅の減少がみられた (Fig. 10)。KM および RSM の作用も KW-1070 の作用とはほぼ同様であった。

2) モルモット回腸に対する作用

Histamine 10^{-7} g/ml, acetylcholine 10^{-7} g/ml, nicotine 10^{-6} g/ml, 5-HT 10^{-6} g/ml および BaCl₂ 3×10^{-5} g/ml による収縮反応を KW-1070 は 10^{-4} g/ml 以上の濃度で抑制したが, acetylcholine に対する作用が最も弱かった (Fig. 11)。KM および RSM の抑制作用も KW-1070 の作用とはほぼ同様であった。これら三薬物についてその抗 acetylcholine および抗 histamine 作用を累積用量法を用いて分析してみると, 三薬物とも非競合型の拮抗様式を示し, Table 4 のような pD_2' 値が得られた。

3) モルモット気管に対する作用

KW-1070 は 10^{-3} g/ml 以上の濃度で histamine 3×10^{-6} g/ml による気管の tonic contraction を抑制した (Fig. 12)。KM および RSM も 10^{-3} g/ml 以上の濃度で抑制作用を示した。

4) モルモット輪精管に対する作用

累積用量法による noradrenaline および acetylcholine の輪精管収縮反応に対し, KW-1070, KM および RSM は非競合型の拮抗作用を示し (Fig. 13), Table 5 のような pD_2' 値が得られた。

5) ラット子宮自動運動に対する作用

KW-1070 は 3×10^{-5} g/ml 以下の用量では作用を示

Fig. 9 Effects of KW-1070 on the blood pressure reflex induced by bilateral carotid artery occlusion (BCO) and asphyxia (ASP) in the rabbit
S. B. P.: Systemic blood pressure,
m. B. P.: Mean blood pressure

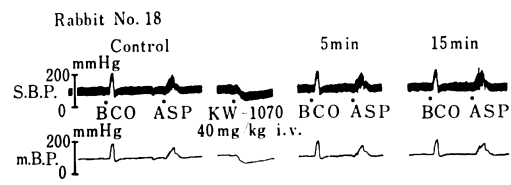


Table 2 Hemolytic properties of KW-1070, kanamycin and ribostamycin on the rabbit blood *in vitro*

Compound	Concentration (g/ml)					
	1×10^{-4}	1×10^{-3}	3×10^{-3}	6×10^{-3}	1×10^{-2}	10^{-1}
KW-1070	—	—	—	+	++	++
Kanamycin	—	—	—	—	—	—
Ribostamycin	—	—	—	—	—	—
Dist. water	###					

Degree of hemolysis: — < + < ++ < ### < ###.
—: no hemolysis, ###: complete hemolysis

Table 3 Effects of KW-1070, kanamycin and ribostamycin on the coagulation of rabbit blood (*in vitro*)

Dose (g/ml)	Coagulation time (min)		
	KW-1070	Kanamycin	Ribostamycin
Control	3.38 ± 0.07	3.38 ± 0.07	3.38 ± 0.07
10^{-6}	3.56 ± 0.16	3.25 ± 0.31	3.17 ± 0.07
10^{-5}	3.33 ± 0.07	3.00 ± 0.17	3.20 ± 0.22
10^{-4}	3.91 ± 0.29	3.22 ± 0.15	3.65 ± 0.31
10^{-3}	$6.19 \pm 0.66^*$	3.83 ± 0.27	3.85 ± 0.29
5×10^{-3}	> 15.0	$12.75 \pm 2.29^*$	$9.84 \pm 1.88^*$
10^{-2}	> 15.0	> 15.0	> 15.0

Each value represents the mean $\pm$ S.E.
* indicate significant difference from value of control at $P < 0.05$

Fig. 10 Effect of KW-1070 on the movement of the isolated rabbit ileum

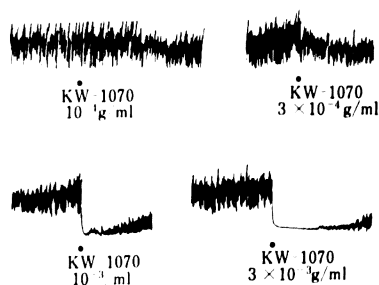


Fig. 11 Effect of KW-1070 on the contraction induced by histamine, nicotine, serotonin, BaCl₂ and acetylcholine (ACh) in the isolated guinea-pig ileum

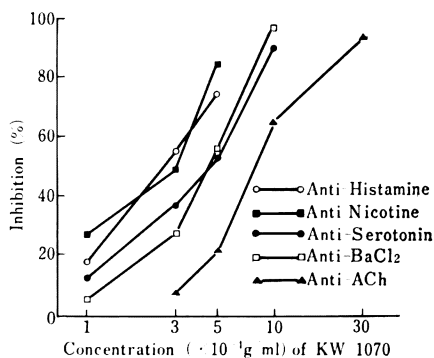


Fig. 12 Effect of KW-1070 on the tonic contraction induced by histamine in the isolated guinea-pig trachea

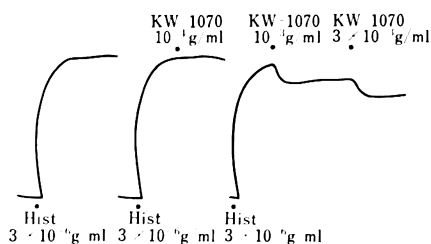


Table 4 Anti-acetylcholine and anti-histamine activities of KW-1070, kanamycin and ribostamycin in the guinea-pig isolated ileum (Cumulative technique)

Antagonist	pD ₂ value			
	KW-1070	Kanamycin	Ribostamycin	Papaverine
Acetylcholine	2.88	3.46	3.26	5.03
Histamine	3.23	3.85	3.56	4.63

Results are the mean of 4-6 experiments

Fig. 13 Effect of KW-1070 on the contraction induced by noradrenaline in the isolated guinea-pig vas deferens (cumulative technique)

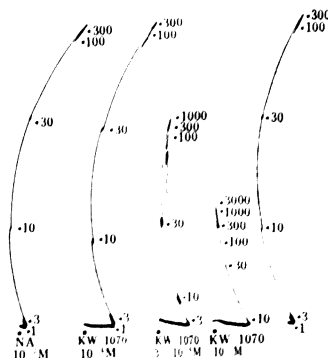


Fig. 14 Effect of KW-1070 on the spontaneous movement of the isolated uterus in the gravid, the estrus and the diesturus stages of female rats

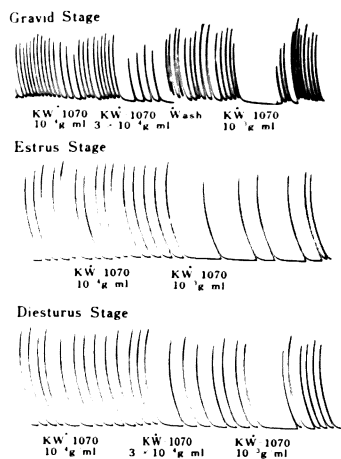


Table 5 Anti-acetylcholine and anti-noradrenaline activities of KW-1070, kanamycin and ribostamycin in the guinea-pig isolated vas deferens (Cumulative technique)

Antagonist	pD ₂ value		
	KW-1070	Kanamycin	Ribostamycin
Acetylcholine	3.91	3.99	4.09
Noradrenaline	3.43	3.88	3.69

Results are the mean of 4-6 experiments

さなかったが、 10^{-4} g/ml 以上の用量で Fig. 14 に示すように、発情期、発情間期および妊娠期の子宮運動に対し、筋緊張度の低下、自発性収縮運動の振幅および発生頻度の減少を来した。なお、これらの作用は栄養液で洗浄することにより消失した。KM および RSM も 10^{-4} g/ml 以上の用量で同様の抑制作用を示した。

8. 小腸内炭末輸送能に対する作用

KW-1070, KM および RSM を 6, 60 mg/kg 筋肉内投与および 4, 40 mg/kg 静脈内投与しても小腸の炭末輸送能はほとんど抑制されなかったが、300 mg/kg 筋肉内投与および 100 mg/kg 静脈内投与によって輸送能は軽度抑制された (Table 6)。

9. 尿および電解質排泄に対する作用

KW-1070 6, 60 mg/kg を筋肉内投与すると、尿、 Na^+

および K^+ 排泄量は対照群に比べてごく軽度増加の傾向を示したが、有意なものではなかった。300 mg/kg を投与した場合、尿および Na^+ 排泄量は軽度減少したが、 K^+ 排泄量はほとんど変化しなかった。KM および RSM の作用は KW-1070 の作用とはほぼ同様であった (Table 7)。active control drug として用いた furosemide 5 mg/kg 経口投与の場合、著明な排泄量の増加をみた。

10. 腎機能に対する作用

4 匹のイスに KW-1070 40 mg/kg を静脈内投与し、投与 90 分後までの作用を検討したが、Table 8 に示すように排泄尿量、 Na^+ , K^+ , Cl^- などの電解質排泄量、血漿中電解質濃度、腎血漿流量 (RPF)、糸球体濾過量 (GFR) には各時間帯とも、薬物投与前に比べて有意な変化は認められなかった。

11. 局所刺激性試験

KW-1070 の 50 mg/ml および 100 mg/ml を大腿広筋内に投与しても、投与時の痛みの反応は全くみられなかった。投与 2 日目および 7 日目に剖検および組織検索を行なったところ、100 mg/ml 投与群にのみ 2 日目に軽度の出血と筋層の腫脹がみられたにすぎず、7 日目にはこれらの症状は消失していた。これらの症状変化は KM および RSM 100 mg/ml でも認められた。対照薬である 6% 酢酸溶液では投与時に強度の疼痛反応がみられ、投与 2 日目には重篤な出血や充ちっ血、筋層の腫脹や壊死がみられた。これらの症状は 7 日目においても回復しなかった (Fig. 15)。

Fig. 15 Local irritation after the intramuscular injection of KW-1070, saline and acetic acid into muscularis vastus lateralis in rabbits

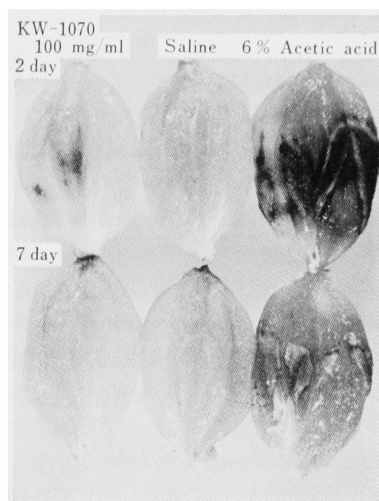


Table 6 Effects of KW-1070, kanamycin and ribostamycin on the passage of charcoal meal in the small intestine of mice

Compound	Dose (mg/kg)	Route	Intestinal propulsion ^{a)} (%)
Saline	—	i.m.	55.6 ± 3.3 (12) ^{b)}
		i.v.	48.5 ± 2.2 (12)
KW-1070	6	i.m.	55.9 ± 5.1 (8)
	60	i.m.	52.6 ± 2.5 (8)
	300	i.m.	37.2 ± 4.1* (8)
	4	i.v.	46.3 ± 7.2 (7)
	40	i.v.	51.9 ± 3.5 (8)
	100	i.v.	43.3 ± 4.3 (8)
Kanamycin	6	i.m.	58.3 ± 7.6 (8)
	60	i.m.	53.9 ± 2.7 (8)
	300	i.m.	34.6 ± 3.9* (8)
	4	i.v.	49.3 ± 6.2 (7)
	40	i.v.	50.7 ± 2.9 (7)
	100	i.v.	43.9 ± 2.7* (7)
Ribostamycin	6	i.m.	60.2 ± 4.7 (8)
	60	i.m.	59.1 ± 5.3 (8)
	300	i.m.	42.6 ± 5.9* (8)
	4	i.v.	56.0 ± 8.2 (7)
	40	i.v.	54.0 ± 4.9 (7)
	100	i.v.	37.8 ± 2.8* (7)

a) Intestinal propulsion = $\frac{\text{length of charcoal meal}}{\text{whole length of small intestine}} \times 100$

b) Numerals in parentheses indicate the number of animals used.

Each value represents the mean ± S.E.

* indicate significant difference from saline treated group at $P < 0.05$

Table 7 Effects of KW-1070, kanamycin, ribostamycin and flosemide on the urinary excretion in rats

Compound	Dose (mg/kg, i.m.)	No. of ^{a)} groups	Urinary volume (ml) ^{b)}	Na ⁺ (μEq) ^{b)}	K ⁺ (μEq) ^{b)}
Vehicle ^{c)}	—	9	5.7 ± 0.2	777 ± 48	518 ± 28
KW-1070	6	6	6.5 ± 0.2	788 ± 43	553 ± 31
	60	6	6.4 ± 0.7	789 ± 95	540 ± 25
	300	6	4.5 ± 0.4*	431 ± 38*	545 ± 46
Kanamycin	6	6	5.9 ± 0.3	820 ± 85	521 ± 28
	60	6	6.0 ± 0.4	769 ± 123	578 ± 28
	300	6	4.0 ± 0.4*	452 ± 54*	564 ± 23
Ribostamycin	6	6	6.6 ± 0.5	848 ± 69	519 ± 21
	60	6	5.1 ± 0.3	632 ± 36	495 ± 33
	300	6	4.3 ± 0.3*	441 ± 21*	449 ± 40
Flosemide	5 (p.o.)	5	36.2 ± 4.6*	2496 ± 120*	1048 ± 48*

a) 3 rats for a group, b) Total excretion for 6 hours, c) Distilled water, Each rat was loaded saline (2.5ml/100g, p.o.)
* indicate significant difference from vehicle treated group at P<0.05

Table 8 Effect of KW-1070 40 mg/kg(i.v.) on the renal function and electrolytes excretion in dogs

	Time (min.)	Urine flow (ml/min.)	RPF _{a)} (ml/min.)	GFR _{b)} (ml/min.)	Plasma concentration (mEq/L)			Excretion rate (μEq/min.)		
					Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
Before	45~30	0.38 ± 0.09	76.2 ± 4.5	23.3 ± 3.4	107	3.5	111	49.5	30.5	62.9
	30~15	0.37 ± 0.12	68.3 ± 4.4	22.4 ± 2.8	105	3.2	115	54.8	31.8	56.8
	15~ 0	0.25 ± 0.12	66.2 ± 9.4	27.8 ± 4.4	106	3.0	113	31.9	29.4	41.6
After	0~15	0.28 ± 0.10	79.0 ± 11.2	26.8 ± 3.9	104	3.0	114	54.5	34.5	46.3
	15~30	0.34 ± 0.18	62.3 ± 7.3	25.1 ± 5.2	111	3.0	115	66.2	30.7	54.0
	30~45	0.41 ± 0.14	63.1 ± 7.9	21.7 ± 6.1	103	3.0	112	58.4	27.9	62.1
	45~60	0.38 ± 0.09	62.9 ± 5.8	24.8 ± 4.8	112	3.2	109	69.6	29.8	57.3
	60~75	0.21 ± 0.11	54.2 ± 4.8	21.0 ± 7.6	108	3.4	116	54.3	28.2	38.2
	75~90	0.26 ± 0.19	68.6 ± 10.8	23.0 ± 8.2	108	3.6	110	56.3	30.1	44.6

a) RPF : Renal plasma flow. b) GFR : Glomerular filtration rate
Each value represents the mean ± S.E. (n = 4).

12. 抗原性試験

1) Active systemic anaphylaxis 誘発試験

最終感作より8日目および14日目に実施したが、両日とも KW-1070 6, 60, 300mg/kg 筋肉内投与群に KW-1070 40 mg/kg を静脈内投与しても、Anaphylaxis shock 症状の出現は認められなかった。EWA 感作群では、EWA 5 mg/kg 投与により 0.5~1 分後から立毛、くしゃみ、呼吸困難、排尿、横転などの典型的な Anaphylaxis shock 症状を示し、5 例全部痙攣転倒し死亡した。

2) Passive cutaneous anaphylaxis 反応

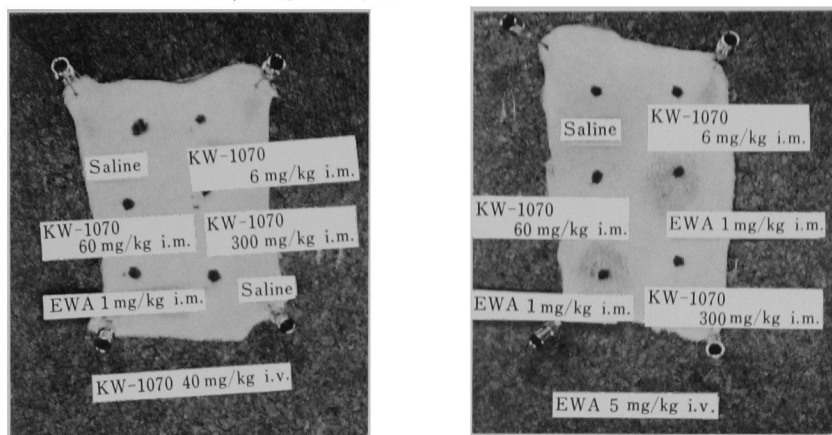
モルモット：Fig.16 に示すように、KW-1070 6, 60

および 300 mg/kg を筋肉内投与したモルモットより得た血清を原液のまま投与しても、投与部位の色素漏出は認められなかった。EWA 感作モルモットより得た血清の皮内投与部位は、EWA 5 mg/kg の惹起投与により明らかに色素の漏出が認められた。

ラット：水酸化アルミニウムゲル および *Bordetella pertusis* を adjuvant として KW-1070 1mg/animal および 10 mg/animal を投与したラットより得た血清を原液のまま投与しても、投与部位の色素漏出は認められなかった。EWA 感作ラットより得た血清は PCA 反応を発現し、その抗体価は 1 : 16~1 : 64 であった。

マウス：KW-1070 1 μg および 100 μg を吸着した水

Fig.16 Passive cutaneous anaphylaxis by guinea-pig IgG1 type antibody in guinea-pigs



酸化アルミウムゲル 1mg を腹腔内投与した4つの近交系マウスより得た血清を原液のまま投与しても、投与部位の色素漏出は認められなかった。EWA 感作マウスより得た血清は PCA 反応を発現し、その抗体価は 1:8 ~ 1:128 であった (Fig.17)。なお、抗 EWA 血清は熱 (56°C, 1 時間) に不安定であった。

3) 間接赤血球凝集反応

Fig.18 に示すように、KW-1070 感作モルモットの血清 2~2¹¹ 倍希釈のいずれにおいても対応する抗原である KW-1070 被覆血球の凝集を来さなかった。EWA 感作モルモットの血清は 2~2¹¹ 倍希釈のいずれにおいても明らかに凝集反応が認められた。

IV. 考 察

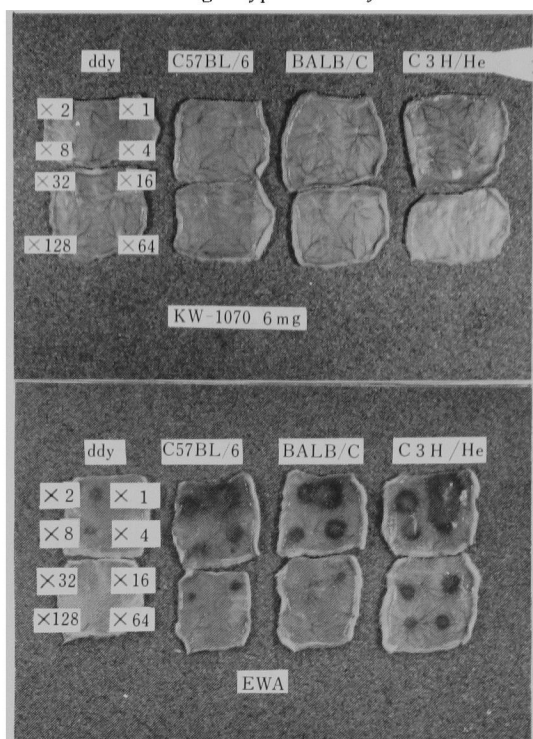
aminoglycoside 系抗生物質 KW-1070 の循環系、平滑筋臓器および尿排泄等に対する作用について対照薬 KM および RSM の作用と対比しつつ薬理学的に検討した。併せて、抗原性の有無についても検討した。

1) 循環系に対する作用

KW-1070 は 40 mg/kg 未満の静脈内投与および 300 mg/kg の筋肉内投与では何ら作用を示さなかったが、40 mg/kg 以上の静脈内投与で血圧下降作用 (イヌ, ウサギ, ネコ), 呼吸数増加作用 (イヌ, ウサギ), 末梢血管拡張作用 (イヌ) を示した。また、摘出臓器においては大量投与時、摘出心臓 (モルモット), 心房 (モルモット) の心収縮力および拍動数の減少, 摘出大動脈切片 (ウサギ) の noradrenaline による収縮反応に対する抑制などが認められた。これら KW-1070 の循環系に対する作用は KM および RSM の作用ときわめてよく類似しており、その作用の強さもほぼ同程度であった。一方、大量投与時においても皮膚血管透過性亢進作用 (ウ

サギ), 自律神経作動薬の血圧反応に対する作用 (イヌ) および呼吸閉塞あるいは頸動脈閉塞による血圧反射に対する作用 (ウサギ) などはいずれも認められなかった。KW-1070 の静脈内への大量投与時に認められた血圧下降作用機序について若干の検討を行なった。streptomycin, polymyxin および colistin などある種の抗生物質の血圧下降作用は組織に貯蔵されている Histamine の遊離にもとづくものであることが報告されている^{13,14)}。しかし、KW-1070 の血圧下降作用には Tachyphylaxis が認められないこと、抗ヒスタミン剤である diphenhydramine の前処置で抑制されないことなどから、histamine 遊離作用によるものとは考えられない。また、迷走神経切断および抗コリン剤である atropine によって血圧下降作用および心房標本の心収縮力減少作用が抑制されないことなどから、acetylcholine を介するものではなく、 β -遮断剤である propranolol によってもその作用は抑制されないことから、 β -受容体刺激作用によるものでもない。一方、脊髄ネコにおいても血圧下降作用が出現すること、頸動脈閉塞あるいは呼吸閉塞による血圧反射は KW-1070 を投与しても変化しないことなどから、血管運動中枢には作用しないものと考えられる。これらのことから、KW-1070 の血圧下降作用は自律神経系を介するものではなく、直接的な心機能の抑制および末梢血管拡張作用にもとづくものと考えられる。streptomycin や gentamicin などの aminoglycoside 系抗生物質の心機能低下作用については既に報告されてきたが^{15,16)}、その機序が Ca channel の遮断による Ca^{2+} 電流減少にもとづくものであることが ADAMS ら¹⁷⁾により明らかにされた。KW-1070 についても摘出心房標本の収縮力減少作用が $CaCl_2$ 処置により拮抗さ

Fig.17 Passive cutaneous anaphylaxis by mouse IgE type antibody in rats



Mice of four strains (ddy, C57BL/6, BALB/C and C3H/He) were sensitized with KW-1070 plus alum (A) and EWA plus alum (B). Antisera of these animals were obtained 14 days after the start of sensitization. 48 hrs after intradermal injections of antisera, rats were injected antigens plus evans blue intravenously EWA: egg white albumin, alum: hydroxy-aluminum gel.

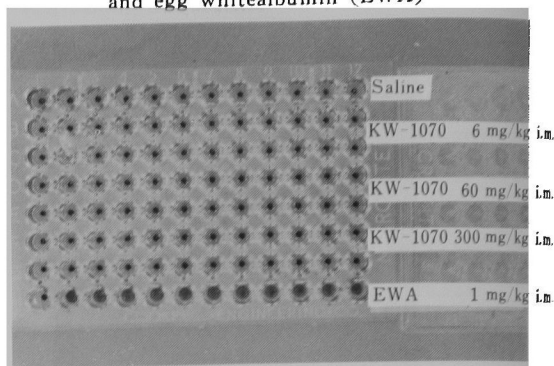
れたので、同様の機序でその作用を説明し得るものと思われる。

血液に対して、KW-1070 は 10^{-3} g/ml 以上の高濃度で溶血作用や凝固時間延長作用を示したが、これらの作用は KM や RSM の作用に比べ軽度ながらも強いものであった。

2) 平滑筋臓器に対する作用

摘出回腸（ウサギ）および子宮（ラット）の自動運動や回腸、気管、輸精管（いずれもモルモット）の各種収縮物質による収縮反応は KM および RSM と同様に、KW-1070 は 10^{-4} g/ml 以上の用量で抑制した。累積用量法でその作用を分析してみると非競合型拮抗様式を示したことから、平滑筋に直接的に働き、抑制作用を発現したものと考えられる。マウス小腸輸送能は KW-1070 の大量投与時に抑制されたが、これも腸管運動抑制作用

Fig.18 Passive hemagglutination of KW-1070 and egg whitealbumin (EWA)



Antisera of guinea-pigs were obtained 14 days after the start of sensitization

にもとづくものであると考えられる。

3) 腎臓に対する作用

ラットの尿排泄に対して、KW-1070 300 mg/kg 筋肉内投与時のみ、尿および Na^+ 排泄量を軽度減少させたが、6, 60 mg/kg 投与では作用はみられなかった。また、イヌにおいて 40 mg/kg 静脈内投与しても RPF, GFR など腎内血行動態には変化がみられなかった。

4) 局所刺激性試験

KW-1070 100 mg/ml 投与時、軽度の局所刺激性が認められたが、その作用は KM および RSM の作用とはほぼ同程度であった。

5) 抗原性試験

KW-1070 投与モルモットを用いた Active systemic anaphylaxis 誘発試験およびその血清を用いた 3 時間 PCA 反応、間接赤血球凝集反応において KM-1070 の作用は陰性であった。マウスおよびラットより得た血清を用いた 48 時間 PCA 反応も陰性であった。それ故、KW-1070 は IgG および IgE 抗体産生能を有さないものと思われる。

以上のことから、KW-1070 により発現した薬理作用は他の aminoglycoside 系抗生物質でみられる作用^{(19)~(21)}と類似していることおよび KW-1070 の一般薬理作用の発現量は臨床適応時の投与量および血中濃度⁽¹⁸⁾に比べ、非常に高用量であることがわかった。ゆえに、本薬物の臨床適用時特異な作用は発現しないと推察される。

文 献

- 1) 大森健守, 石井秀衛, 山次貞義, 周藤勝一, 丸茂博夫: 新アミノ配糖体系抗生物質 KW-1070 にかんする薬理学的研究 (第 1 報中枢および末梢神経系に対する作用)・Chemotherapy 29 S-2: 76~84, 1981
- 2) PERRY, W. M. L.: Pharmacological experi-

- ments on isolated preparations. p.116~119, E. & S. Livingstone Ltd., 1970
- 3) 赤石 英, 押田茂美, 高橋由美子: 薬剤に関する医療事故について。月刊薬事 16: 901~909, 1974
 - 4) 山中 学, 福武勝博, 三輪史郎: 血液学。151 頁 医学書院(東京), 1967
 - 5) 高柳一成: スクリーニング法と問題点。応用薬理 2: 131, 1968
 - 6) EMMERSON, J. & D. MACKAY: The zig-zag tracheal strip. J. Pharm. Pharmacol. 31: 798, 1979
 - 7) 日本分析化学会編: 血漿中, 尿中 p-アミノ馬尿酸の定量法。分析化学便覧 1, 377 頁 丸善(東京) 1971
 - 8) SHINTANI, S.; M. YAMAZAKI, M. NAKAMURA & I. NAKAYAMA: A new method to determine the irritation of drugs after intramuscular injection in rabbits. Toxicol. Appl. Pharmacol. 11: 293~301, 1967
 - 9) MOTA, I.: The mechanism of anaphylaxis. 1. Production and biological properties of 'mast cell sensitizing' antibody. Immunology 7: 681~699, 1964
 - 10) 荻田忠厚, 水島 裕: 薬物の抗原性の検討, とくに IgE 型抗体産生のための動物モデルについて。医学のあゆみ 100: 812~814, 1977
 - 11) OVARY, Z.: Immediate reactions in the skin of experimental animals provoked by antibody-antigen interaction. Progr. Allergy 5: 459~508, 1958
 - 12) BOYDEN, S. V.: The adsorption of proteins on erythrocytes treated with tannic acid and subsequent hemagglutination by antiprotein sera. J. Exp. Med. 93: 107~120, 1951
 - 13) AMON, R.: Akute Nebenwirkungen basischer antibiotica durch Histamine-Freisetzung. Arzneimit. Forsch. 12: 887~890, 1962
 - 14) 山田重男, 豊島良枝, 小枝武美, 松本朋徳, 松尾勝一: Histamine 遊離抗生剤の生物学的研究法。Jap. J. Antibiotics 22: 8~13, 1969
 - 15) COHEN, L. S.; J. H. WECHSLER, J. H. MITCHELL & G. GLICK: Depression of cardiac function by streptomycin and other antimicrobial agents. Am. J. Cardiol. 26: 505~511, 1970
 - 16) ADAMS, H. R.: Direct myocardial depressant effects of gentamicin. Eur. J. Pharmacol. 30: 272~279, 1975
 - 17) ADAMS, H. R. & L. R. DURRETT: Gentamicin blockade of slow Ca^{2+} channels in atrial myocardium of guinea-pigs. J. Clin. invest. 61: 241~247, 1978
 - 18) 第 28 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I, KW-1070 抄録集, 1980
 - 19) 橋本 惟, 市川俊司, 小嶋哲夫: 新アミノ配糖体系抗生物質 KW-1062 の一般薬理作用。Jap. J. Antibiotics 30: 362~385, 1977
 - 20) 武田 寛, 中西弘則, 松村彰一, 松田三郎, 川上勝, 大谷弘一, 宇野 攻, 金城アキ子: Tobramycin の薬理作用(その 1)。Tobramycin の循環, 呼吸, 筋系ならびに尿排泄におよぼす影響。Chemotherapy 23: 1440~1459, 1975
 - 21) 荒谷春恵, 山中康光, 河野静子, 大西黎子: Vis-tamycin に関する薬理学的研究。Chemotherapy 20: 10~17, 1972

PHARMACOLOGICAL STUDIES ON KW-1070 (PART 2)
EFFECTS OF KW-1070 ON CARDIOVASCULAR, SMOOTH
MUSCULAR AND URINARY EXCRETORY SYSTEMS

KENJI OHMORI, HIDEKI ISHII, SADAYOSHI YAMANAMI,

TATSUYUKI HIRAYAMA, KATSUICHI SHUTO and

HIROFUTO MARUMO

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

The pharmacodynamic actions of KW-1070 were studied in comparison with those of kanamycin (KM) and ribostamycin (RSM). The following results were obtained.

1. Blood pressure, respiratory rate and heart rate decreased after intravenous administration of large doses of KW-1070, KM and RSM in anesthetized dogs, rabbits and cats.
2. Like KM and RSM, KW-1070 caused slight vasodilation in hind-leg of anesthetized dogs.
3. Contractile force and heart rate of isolated guinea-pig atria and heart were decreased by KW-1070, KM and RSM.
4. Like KM and RSM, KW-1070 reduced the muscular tonus and amplitude of spontaneous contraction in isolated rabbit intestine and rat uterus, and also suppressed the contractile responses to acetylcholine, nicotine, serotonin, BaCl_2 and noradrenaline in isolated guinea-pig ileum, trachea and produce vas deferens.
5. Amounts of urine and Na^+ excretion were slightly decreased by KW-1070.
6. In the guinea-pig, rat and four mice strains test, multiple injections of KW-1070 failed to the antibodies of either class of IgG or IgE.

From these results, it was concluded that the effects of KW-1070 on cardiovascular, smooth muscular and urinary excretory system were slight and nonspecific, similar to those of KM and RSM.