

新しい合成抗菌薬 1-Ethyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid の一般薬理作用

(II) 呼吸・循環系に対する作用

大久保秀夫・瀬川 満・平山 隆士・西納 啓吾

杏林製薬株式会社中央研究所

AM-715 の安全性研究の一環として、一般薬理試験的に呼吸・循環系に対する作用およびその他の作用について検討した。

AM-715 はモルモットの摘出心臓およびウサギの摘出耳介血管標本に対し 100 μ g ではほとんど影響を与えず、1,000 μ g で心収縮力の抑制、軽度の血管拡張を起した。急速静脈内注入によりラットでは 10 mg/kg、ウサギでは 30 mg/kg で明らかな血圧下降を起した。イヌにおいては、1 mg/kg により著明な血圧下降が一部の動物にみられた反面、10 mg/kg によってもほとんど影響を受けない固体があった。また、AM-715 をイヌに静脈内定速持続注入 (0.3% 溶液、1 ml/min $\times$ 60 min) したところ、6~16 μ g/ml の血漿中濃度に達したにもかかわらず 1/8 例に最大 30 mmHg の血圧低下を起したにすぎなかった。

AM-715 は 1,000 mg/kg 経口投与によっても carrageenin 浮腫、dextran 浮腫、ストレス潰瘍、胆汁分泌、血糖値、血液凝固時間に対して影響を与えなかったが、200 mg/kg 皮下投与という大量で胃液分泌抑制を示した。

ラットに AM-715 を 1,000 mg/kg という大量を経口投与すると尿量の減少、 Na^+/K^+ 比の減少をみたが、100 mg/kg では影響がみられなかった。

杏林製薬株式会社において新しく開発中の AM-715 は、Fig. 1 に示す化学構造を有する合成抗菌薬¹⁾であるがこの薬物の安全性を確めるために前報において一般薬理試験的に検討し、中枢神経系、末梢神経系、臓器運動などにほとんど影響を与えないことを報告²⁾したが、ひきつづき、呼吸・循環系、その他に対する作用を検討したので報告する。

1. 実験材料および方法

1. 使用動物

実験動物は購入後一定条件下 (温度: $24 \pm 2^\circ\text{C}$, 湿度:

$55 \pm 5\%$, 照明時間: AM 8: 30~PM 5: 45) で一週間以上予備飼育したのち実験に用いた。動物の種および購入先は次の通りである。ラット (Wistar, 日本医科), モルモット (Hartley, 日本医科), ウサギ (日本在来白色種, 日本医科), イヌ (Mongrel, 白石科学), ビーグル犬 (CSK, 日本クレア)

2. 被検薬の調製

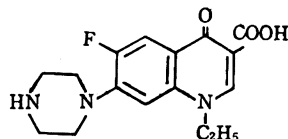
経口投与する場合には、AM-715 を蒸留水に懸濁させ、体重 100 g 当り 2 ml となるように調製した。静脈内投与の際は AM-715 の塩酸塩を生理的食塩液に溶解して用いた。定速静脈内持続注入の実験は pH 5.5, 浸透圧 300 mOsm に調整した AM-715 の 0.3% 溶液を使用した。

3. 呼吸・循環系に対する作用

1) 摘出心臓におよぼす影響

体重 350~380 g の雄性モルモット 7 匹を使用した。少量の heparin を静脈内投与し、後頭部を殴打致死せしめ、ただちに開胸、心臓を摘出し、常法にしたがい標本を作製、大動脈起始部にカニューレを装着したのち恒温箱内 ($37 \pm 1^\circ\text{C}$) の Langendorff 装置に懸垂した。灌流圧は 50 cm H_2O とした。左心室心尖部に糸をかけ、筋張力計 (SB-1T) に接続し心収縮力を測定した。心拍数はタコメータ (RT-2) を用い、灌流液量は電磁流量計

Fig. 1 Chemical structure of AM-715



1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid

(EF020 S) を用いて測定し、それぞれポリグラフ (RM-85) 上に記録した。

2) 摘出耳介灌流標本におよぼす影響

体重 2.7~3.4 kg のウサギの耳介を切斷し中心動脈にカニューレを挿入し、液温 8~10°C の Locke-Ringer 液で灌流した。灌流圧は 45 cm H₂O に保った。灌流量は電磁流量計 (EF020 S) により測定した。被検薬はカニューレ直前のゴム管より液量 0.1 ml に調整して注入した。

3) ラット血圧

(1) 無麻酔下ラット血圧におよぼす影響

雄性ラット (244~338 g) を 1 群 5 匹使用した。Ether 麻酔下で heparinize したカニューレを大腿動脈に挿入し、その他端は皮下を通して頸部の背側部に導出し固定した。翌日、無麻酔下で被検薬を経口投与し、投与直後から 5 時間、血圧変動を観察した。ラット全身血圧は植込みカニューレを圧トランスデューサ (MPU-0.5) に接続しポリグラフ (RM-85) 上に記録した。対照薬には hydralazine-HCl を用いた。

(2) 各種薬物との相互作用

雄性ラット (250~350 g) を 1 群 3~5 匹使用した。Urethane 1 g/kg 腹腔内投与により麻酔し大腿動脈に挿入したカニューレを圧トランスデューサ (MPU-0.5) に接続し血圧を測定した。薬物はすべて反対側の大腿静脈に投与した。

4) ウサギの呼吸、血圧、心電図におよぼす影響

体重 2.4~3.8 kg の雄性ウサギを urethane 1.5 g/kg 皮下投与により麻酔した。呼吸、血圧、心電図の測定は下記イヌの場合と同様に行なった。被検薬は耳介静脈内に投与した。

5) イヌの呼吸、血圧、心電図および後肢血流量におよぼす影響

Pentobarbital sodium 35 mg/kg を腹腔内に投与して麻酔した。手術操作中および実験中に適宜麻酔薬を静脈内に追加投与して麻酔を維持した。全身血圧は右大腿動脈より圧トランスデューサー (MPU-0.5) を介して、呼吸は気管内に挿入したカニューレを介し呼吸流量計 (MFP-1100) を用い、心電図は第 II 誘導により測定し、心拍数は心電図の R 波をトリガーパルスとして瞬時心拍計測器 (RT-5) により測定した。後肢血流量は左大腿動脈血流を体外循環させ、電磁流量計 (MF-27) を用いて測定した。いずれも多用途監視記録装置 (ポリグラフ, RM-85, 以上日本光電) 上に記録した。

(1) 静脈内 bolus injection

体重 10.5~17.5 kg の雄性雑犬を 15 匹使用した。被検薬は左撓側皮静脈内に 5 mg/kg/min の速度で注入した。

(2) 静脈内定速持続注入

体重 11.0~15.5 kg の雄性雑犬を 8 匹、体重 9.0~10.0 kg のビーグル犬 3 匹を使用した。左撓側皮静脈から AM-715 の 0.3% 溶液を 1 ml/min の一定速度で持続的に 60 分間注入した。注入開始前、開始後 20, 40, 60, 120, 180, 240, 300 分の各時点において約 6 ml の採血を行ない、薄層クロマト法により血漿中の AM-715 濃度を測定した。

4. その他

1) 抗炎症作用

雄性ラット (206~240 g) を 1 群 6 匹使用した。AM-715 または対照薬 acetylsalicylic acid の経口投与 30 分後に 1% の dextran または 1% carrageenin 0.1 ml を足底皮下に注射し、足の容積変化を起炎物質投与 5 時間後まで経時的に測定した。

2) ストレス潰瘍に対する影響

体重 280~300 g の雄性ラットを TAKAGI and OKABE の方法³⁾ にしたがってストレスケージに入れ、23.0±1.0°C の水槽に胸部まで浸した。16 時間後に動物を撲殺して胃を摘出し、BRODIE and HANSON の方法⁴⁾ に準じて 0.5% formalin で簡易固定したのち、胃体部に発生した潰瘍の数ならびに長さ (潰瘍係数: mm) を拡大鏡下で測定した。AM-715 または対照薬 atropine sulfate はストレス負荷 30 分前に経口投与した。実験には 1 群 10 匹を用いた。

3) 胃液分泌におよぼす影響

体重 250~270 g の雄性ラットを 1 群 8 匹使用した。24 時間絶食後、AM-715 を皮下注射した。薬物投与 30 分後に ether 軽麻酔下で SHAY らの方法⁵⁾ に準じて幽門を結紮し、絶食、絶水下に放置した。4 時間後にラットを撲殺し、胃を摘出して貯留胃液を採取し、3,000 rpm, 15 分間遠心して上清をメスシリンダーで量り胃液量とした。つぎに、1% phenolphthalein, Toepfer 試液を指示薬として 0.05 N NaOH で滴定し、総酸度、遊離酸度を測定した。

4) 胆汁分泌におよぼす影響

雄性ラット (188~230 g) を 1 群 6 匹使用した。18 時間絶食したラットを ether 麻酔し、総胆管にカニューレを挿入した。Ether を除去し、1 時間放置したのち実験を開始した。AM-715 および対照薬 sodium dehydrocholate は経口投与した。

5) 尿排泄におよぼす影響

24 時間絶食絶水した雄性ラット (252~284 g) を 1 群 7~8 匹使用した。被検薬を 0.2% 食塩液に懸濁して、2 ml/100 g の割合で経口投与し、ただちに 0.2% 食塩液を 0.5 ml/100 g 追加投与した。薬物無処置群には 0.2%

食塩液のみを 2.5 ml/100 g 経口投与した。これらの動物を採尿ケージに入れ経時的に尿量を測定した。Na⁺, K⁺ は蛍光光度計 (FPF-2, 日立) で測定した。

6) 血糖値におよぼす影響

18時間絶食した雄性ラット (160~180 g) を 1 群 10 匹使用した。20% glucose 液を 0.5 ml/150 g 背部皮下に投与し、ただちに AM-715 あるいは対照薬 tolbutamide を経口投与した。投与 2 および 5 時間後に尾静脈より採血し、百瀬らの方法⁶⁾ により血糖値を測定した。

7) 血液凝固系におよぼす影響

体重 185~210 g の雄性ラットを一群 8 匹使用した。AM-715 を 1 日 1 回, 8 日間連続経口投与した。最終投与 4 時間後に ether 麻酔下で腹部大静脈より採血し, 3.8% クエン酸ソーダを 1/10 容加えて脱カルシウムした血漿を分離し, カルシウム再加凝固時間を測定した。対照として, dicumarol 60 mg/kg を 1 回経口投与したラットについても同様に行なった。

II. 実験結果

1. 呼吸・循環系に対する作用

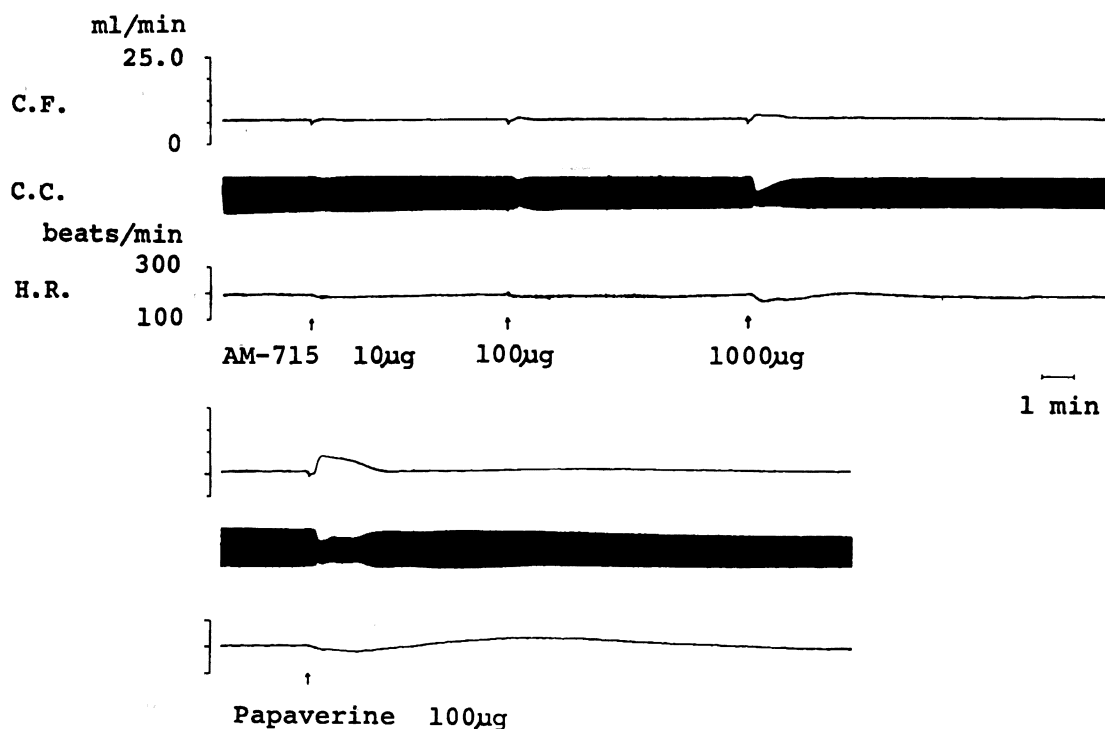
1) 摘出心臓におよぼす影響

モルモット摘出心臓に対し, AM-715 の 10, 100 μ g は冠流量, 心収縮力, 心拍数をそれぞれ 0~7% 増加, 2~7% 減少, 4~5% 減少させた。1,000 μ g では冠流量を 10% 増加, 心拍数を 7% 減少, 心収縮力を 45% 減少させた (Fig. 2, Table 1)。対照薬 papaverine は 100 μ g により顕著な冠流量の増大と心収縮力の低下を起させ, 心拍数に対しては減少の後, 増加という 2 相性の反応を起させた。

2) 摘出耳介灌流標本に対する影響

AM-715 の 100 μ g はウサギ耳介血管の流量に影響を与えなかった。1,000 μ g の場合, 投与直後に流量が減少し, その後弱い流量の増大をみた。これは対照薬 papaverine 1 μ g が惹起する流量増大, また, noradrenaline 1 μ g が惹起する流量減少とくらべると弱いものであり, 持続時間も短かった (Fig. 3)。

Fig. 2 Action of AM-715 on the coronary flow, cardiac contractile force and heart rate in isolated guinea-pig heart



C.F.: coronary flow, C.C.: cardiac contractile force

H.R.: heart rate

Fig. 3 Action of AM-715 on the flow of isolated ear vessels from rabbit

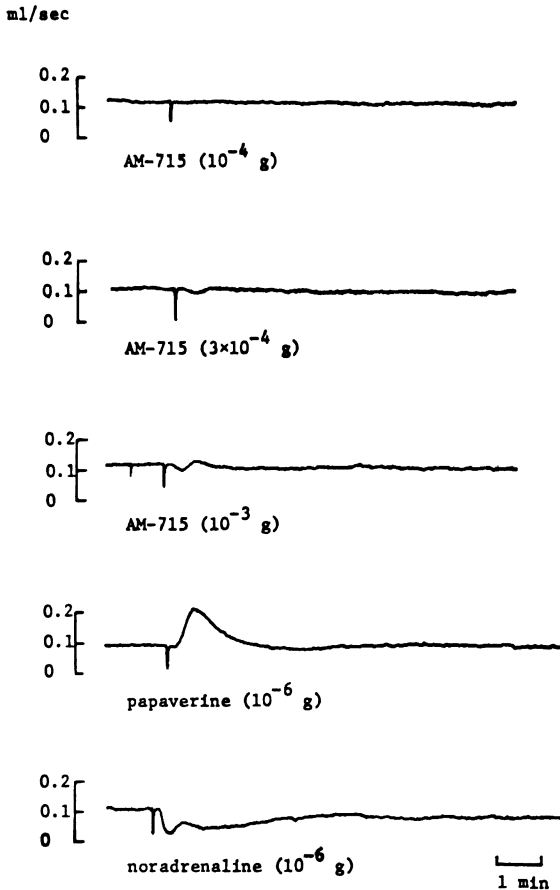


Table 1 Influence of AM-715 on the coronary flow, cardiac contractile force and heart rate in the isolated heart from guinea pig

Treatment	Dose (μ g)	N	Coronary Flow	Contractile Force	Heart Rate
			Mean $\pm$ S.E. (%)		
Non			100	100	100
AM-715	10	5	100 $\pm$ 0	98 $\pm$ 1	96 $\pm$ 1
	100	5	107 $\pm$ 3	93 $\pm$ 3	95 $\pm$ 3
	1,000	5	110 $\pm$ 3	55 $\pm$ 4	93 $\pm$ 2
Papaverine	100	4	152 $\pm$ 11	61 $\pm$ 7	89 $\pm$ 1 $\rightarrow$ 113 $\pm$ 8

3) ラット血圧

(1) 無麻酔下ラット血圧におよぼす影響

AM-715 の100 および 1,000 mg/kg 経口投与は無麻酔下ラットの血圧に影響を及ぼさなかった (Fig. 4)。

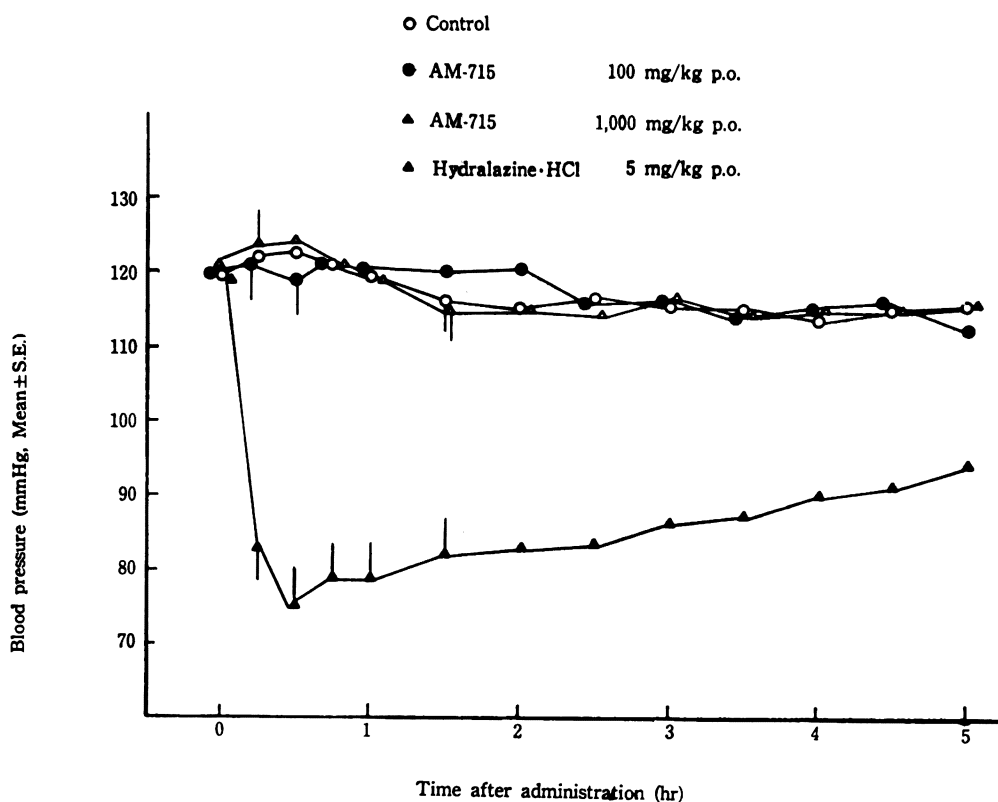
(2) 各種薬物との相互作用

Urethane 麻酔下ラットにおいて、AM-715 の5 mg/kg 静脈内投与は一過性の弱い血圧上昇を起させるのみであるが、10~40 mg/kg では一過性の血圧上昇とそれにつづく 15~50 mm Hg の血圧下降を起させた。20 mg/kg が惹起する血圧反応は atropine sulfate (2 mg/kg), propranolol (0.2 mg/kg), phentolamine (1 mg/kg) によって影響されず、diphenhydramine (10 mg/kg) により、その下降が明らかに抑制された。また、noradrenaline (2.5 μ g/kg), isoproterenol (0.5 μ g/kg), acetylcholine chloride (8 μ g/kg), histamine (25 μ g/kg) による血圧反応は AM-715 の20 mg/kg によって影響を受けなかった (Fig. 5)。

4) ウサギの呼吸、血圧、心電図におよぼす影響

Urethane 麻酔下のウサギにおいて、心拍数、心電図は AM-715 の3, 10, 30 mg/kg 静脈内投与により影響を受けなかった。呼吸数は3 mg/kg では影響されなかったが、10 mg/kg で約5%の増加、30 mg/kg で投与10分後から15~18%の持続的な増加が観察された。血圧に対しては、3, 10 mg/kg により投与直後に一過性の弱い下降がみられたにすぎなかったが、30 mg/kg では投与直後から持続的な血圧下降がみられた。この30 mg/kg による血圧下降には個体差があり、3/11 例はほとんど影響を受けなかったが、1例は70%の血圧下降を起した (Fig. 6, Fig. 7~A, B, C)。

Fig. 4 Influence of AM-715 on blood pressure in conscious, unrestrained rats



5) イヌの呼吸, 血圧, 心電図および後肢血流量におよぼす影響

(1) 雑犬における静脈内 bolus injection

① 血圧

1 mg/kg: 7/10 例は 2~30 mm Hg の下降であったが, 3/10 例は 100~119 mm Hg の血圧下降を示した。前者は 3~5 分後に回復し, 後者も 15~30 分後には投与前のレベルにほぼ回復した。

10 mg/kg: 3/6 例は 5~19 mm Hg の下降, 3/6 例は 90~100 mm Hg の下降を示した。いずれも 90% 以上回復するのに 60 分以上を要した (Fig. 8, Fig. 9)。

② 心電図, 心拍数

AM-715 により強い血圧下降を示した個体において心拍数の減少と R-波の振幅低下が観察された。他の動物においては影響はみられなかった。

③ 呼吸

1, 10 mg/kg 投与によりその直後から呼吸数の増加と

振幅の減少が多くの例に認められた。呼吸は血圧の回復に平行してもとのレベルに戻った。

④ 後肢血流量

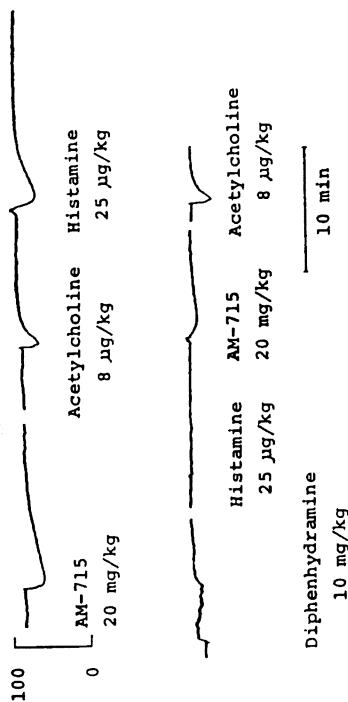
静脈内投与においては血圧下降の強い個体に流量の低下が観察されたが, 他の個体では流量が増大する例と減少する例があり投与量や血圧変化との間に一定の関係は認められなかった。血流量測定部位への直接的動脈内投与では, 300~2,000 μ g という大量で 3~30 分持続する後肢血流量の増加が観察された。Fig. 8 には代表例を示し, Fig. 9 には各反応の平均値を示した。

(2) 雑犬における静脈内定速持続注入

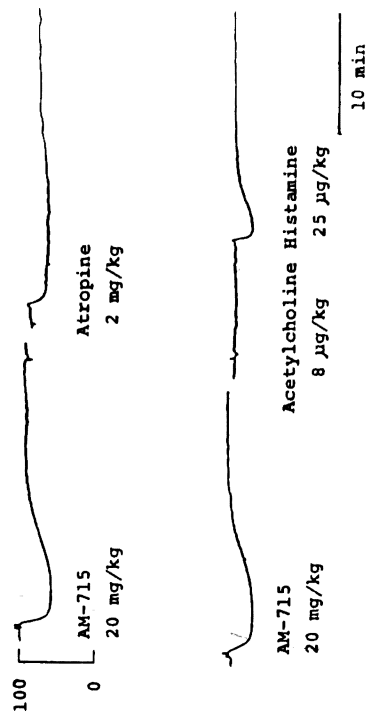
AM-715 180 mg/animal を 60 分間定速注入したところ, 1/8 例に最大 30 mm Hg の血圧下降, 5/8 例に 3~13 mm Hg の下降, 2/8 例に 10~20 mm Hg の血圧上昇がみられた。心拍数は 3/8 例において 6~20% の減少, 5/8 例に 2~26% の増加がみられた。60 分間の定速注入中に全例に 1~3 回/min の呼吸数の増加が観察された。AM-

Fig. 5 Influences of some drugs on the response of blood pressure induced by AM-715 in urethane anaesthetized rats

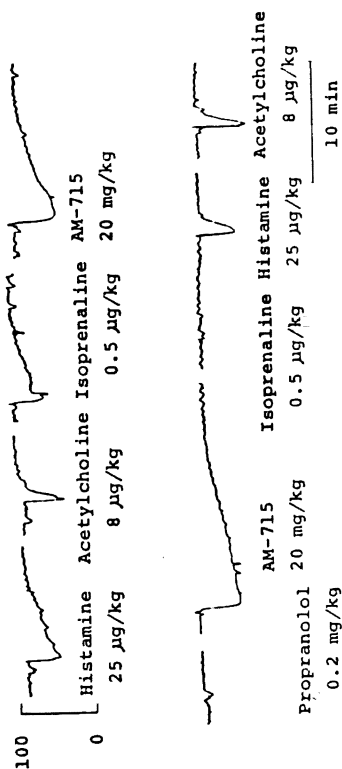
A) Diphenhydramine



C) Atropine



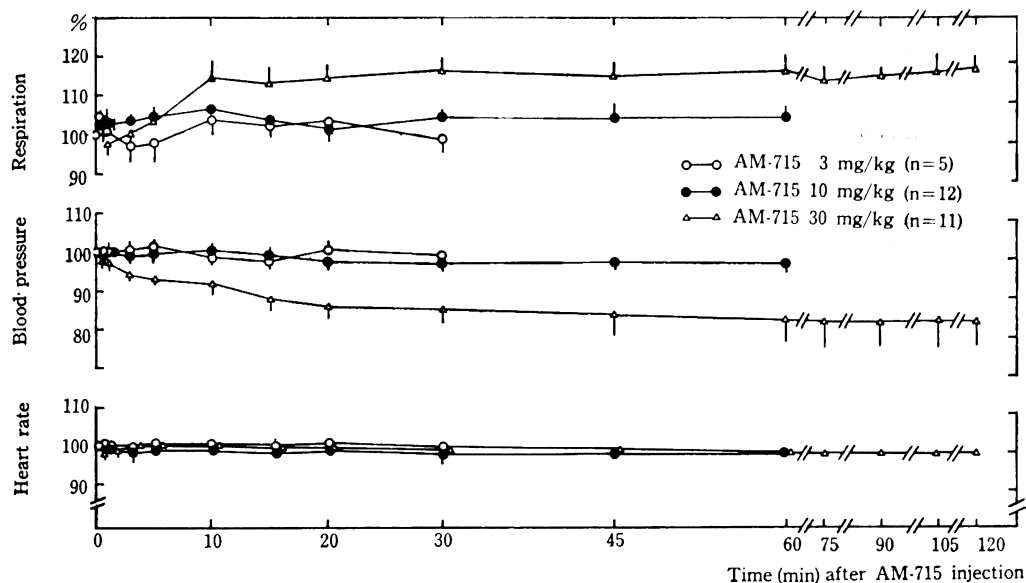
B) Propranolol



Drugs were administered intravenously

Fig. 6 Influence of AM-715 on respiration, blood pressure and heart rate in urethane anaesthetized rabbit

Each value represents percent change (mean $\pm$ S.E.) in the response compared with that prior to the intravenous administration of AM-715.



715 の最高血中濃度はいずれの動物においても注入終了時であり、平均 $14.9 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ of plasma の値を示した (Fig. 10).

(3) ビーグル犬における静脈内定速持続注入

AM-715 180 mg/animal を 60 分間定速注入したところ、2/3 例において、それぞれ 10, 20 mm Hg の血圧下降、1/3 例に 10 mm Hg の血圧上昇がみられ、呼吸回数は全例増加した。心拍数はほとんど影響されなかった (Fig. 10, Fig. 11).

2. その他

1) 抗炎症作用

AM-715 の 100 および 1,000 mg/kg 経口投与は dextran 浮腫, carrageenin 浮腫を抑制しなかった (Fig. 12).

2) ストレス潰瘍に対する影響

AM-715 の 50 および 200 mg/kg はストレス潰瘍の発生を抑制する傾向を示したが統計的には有意でなかった。一方、atropine sulfate は明らかに潰瘍発生を抑制した (Table 2).

3) 胃液分泌におよぼす影響

AM-715 の 50 mg/kg 皮下投与は胃液量、遊離酸度および総酸度を抑制する傾向を示し、200 mg/kg はそれらを統計的に有意 ($p < 0.01$) に抑制した (Table 3).

4) 胆汁分泌におよぼす影響

AM-715 の 100 および 1,000 mg/kg 経口投与は胆汁分泌に影響を与えなかった (Table 4). 対照薬 sodium dehydrocholate は経口投与後 1 時間の胆汁分泌量を約 60% 増大させた。

5) 尿排泄におよぼす影響

尿排出量に対して、AM-715 は 100 mg/kg 経口投与では影響を与えなかったが、1,000 mg/kg では投与後 2 時間までの排出量を約 1/5 に減少させ、24 時間までの総排出量も薬物無処理群の 70% 程度に抑制した。対照に用いた hydrochlorothiazide は著明な利尿を示した (Table 5). また、AM-715 は 100 mg/kg では尿中電解質濃度に影響を与えなかったが、1,000 mg/kg は Na^+ の減少傾向、 K^+ の有意な増加を起させた (Table 6).

6) 血糖値におよぼす影響

AM-715 の 100 および 1,000 mg/kg 経口投与は血糖値に影響を与えなかった (Table 7).

7) 血液凝固系におよぼす影響

AM-715 の 100 および 1,000 mg/kg を 8 日間連続経口投与し、カルシウム再加凝固時間を測定したところ、薬物無処理群との間に有意差は認められなかった。対照薬 dicumarol 60 mg/kg 1 回投与はカルシウム再加凝固

Fig. 7 Influence of AM-715 on respiration (Resp), blood pressure (B.P.), heart rate (H.R.) and electrocardiogram (ECG) in urethane anaesthetized rabbit

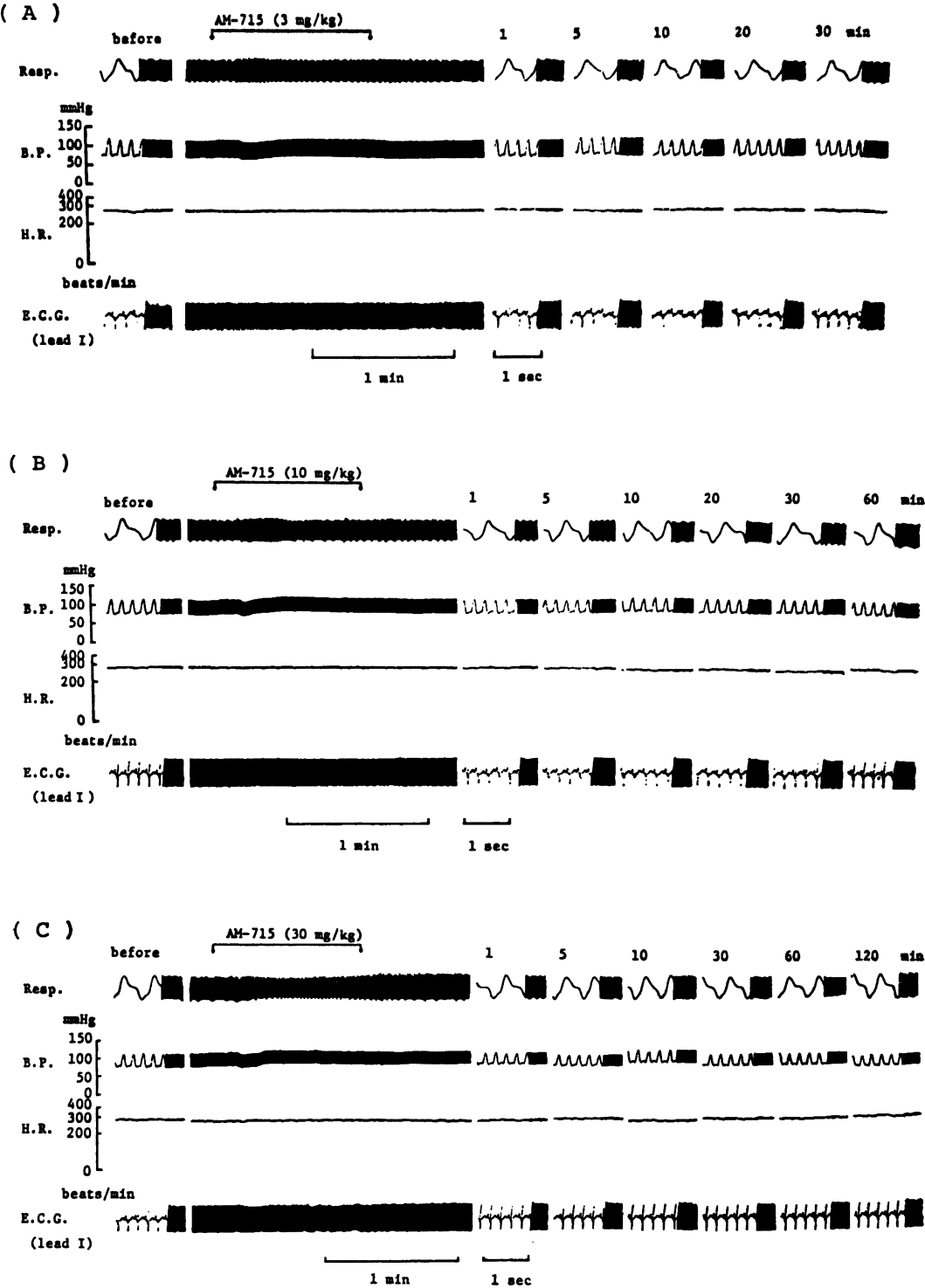
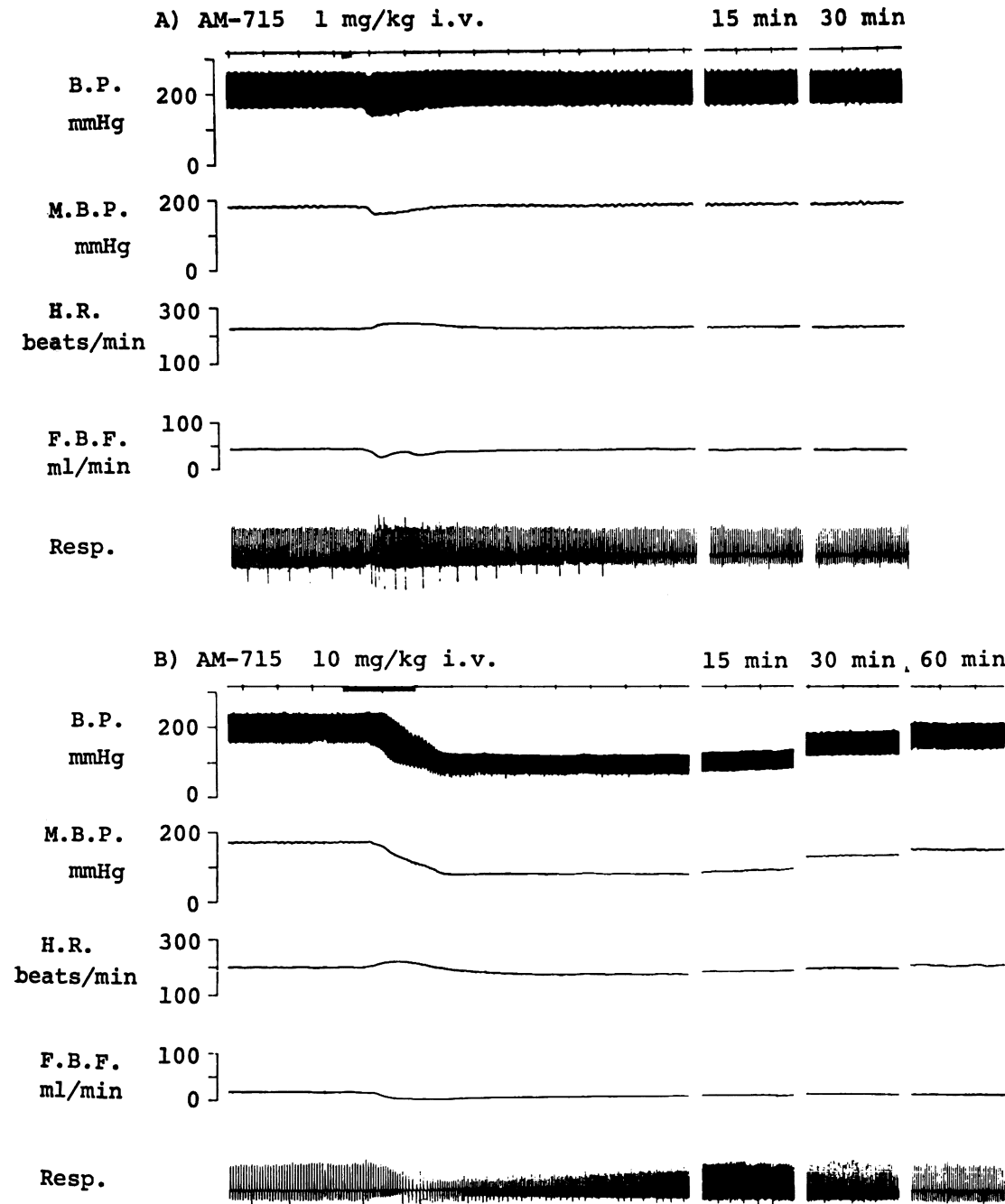


Fig. 8 Action of AM-715 with bolus injection on the circulatory system in mongrel dogs under the pentobarbital anaesthesia



B.P.: blood pressure, M.B.P.: mean blood pressure,
H.R.: heart rate, F.B.F.: femoral arterial blood flow,
Time marker : 1 min.

Fig. 9 Action of bolus injection of AM-715 on blood pressure, heart rate and respiration in pentobarbital anaesthetized mongrel dogs

○: Blood pressure (B.P.; mmHg) ●: Heart rate (H.R.; beats/min) △: Respiration rate (Resp.; breathes/min)

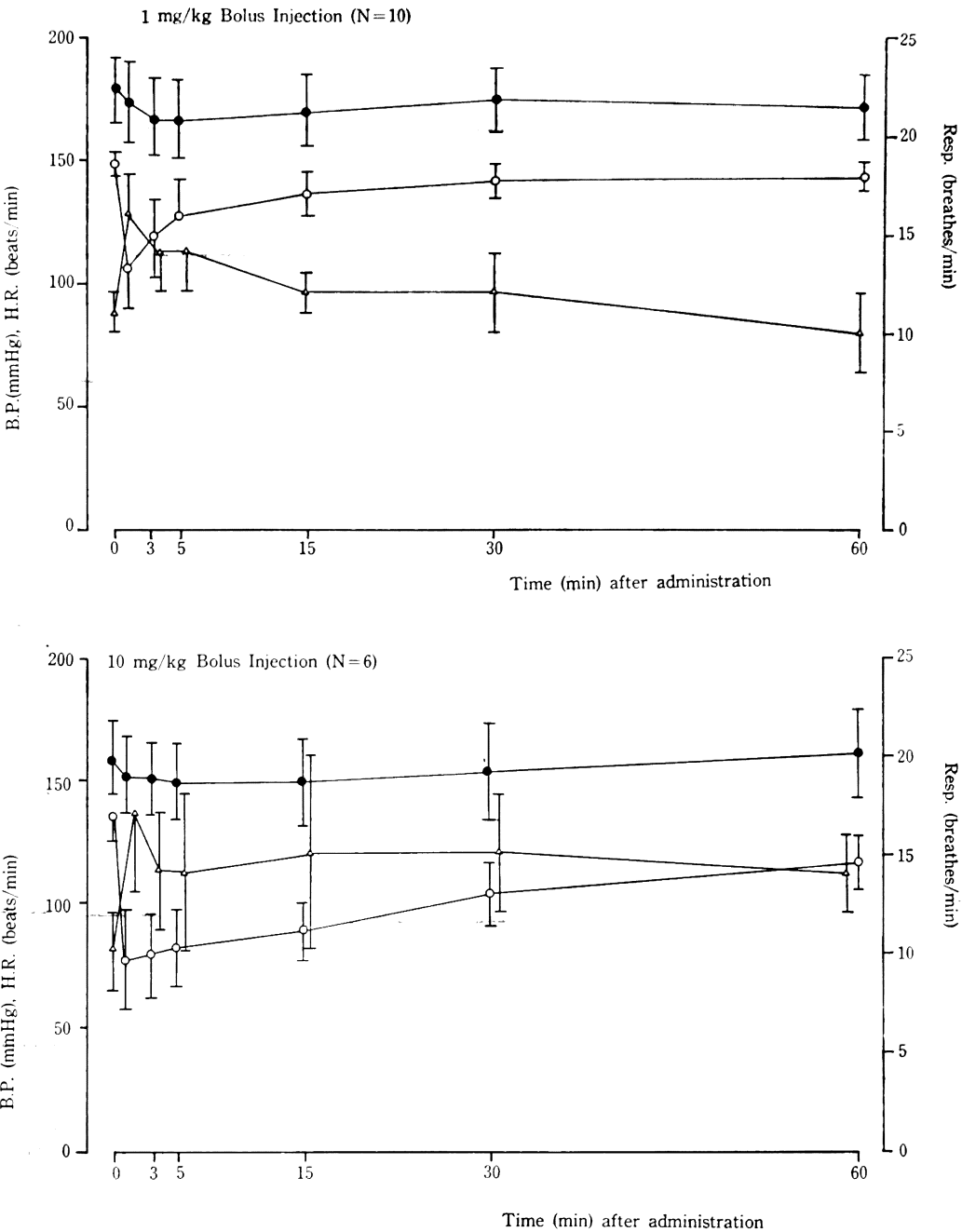


Fig. 10 Action of intravenous infusion of AM-715 on blood pressure, heart rate and respiration in pentobarbital anaesthetized mongrel dogs and beagle dogs

○—: Blood pressure (B.P.; mmHg) ●—: Heart rate (H.R.; beats/min) ○---: Plasma concentration of AM-715 (μg/ml) △---: Respiration rate (Resp.; breathes/min)

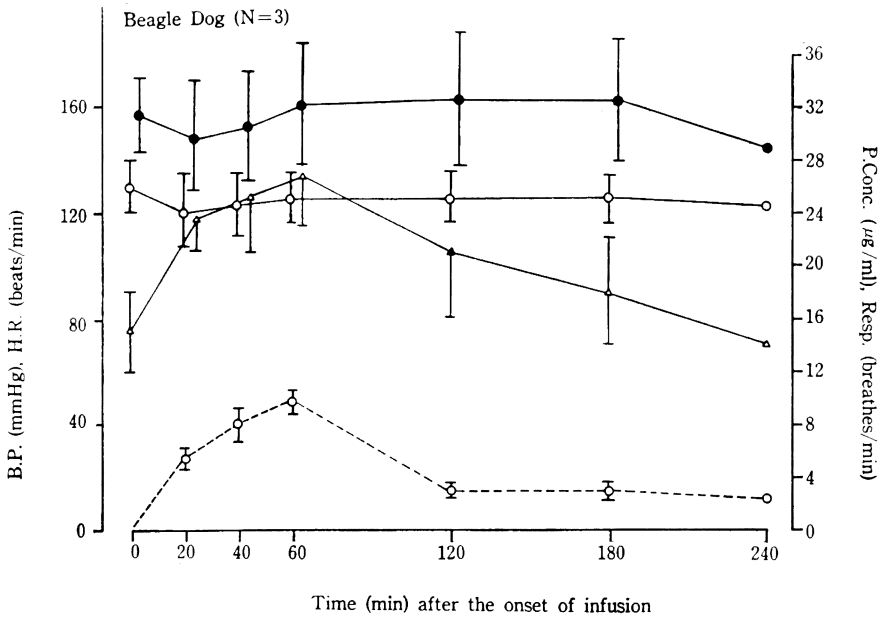
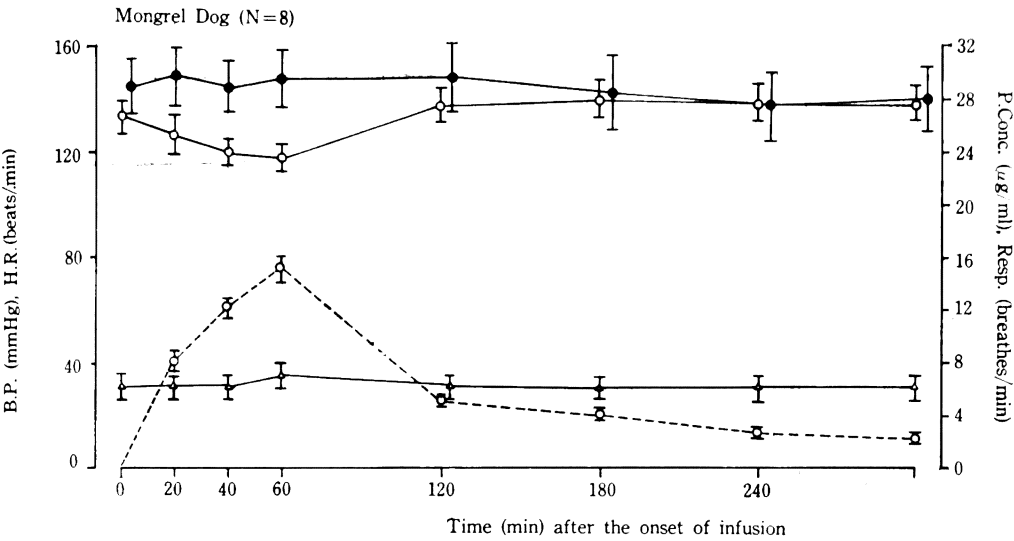
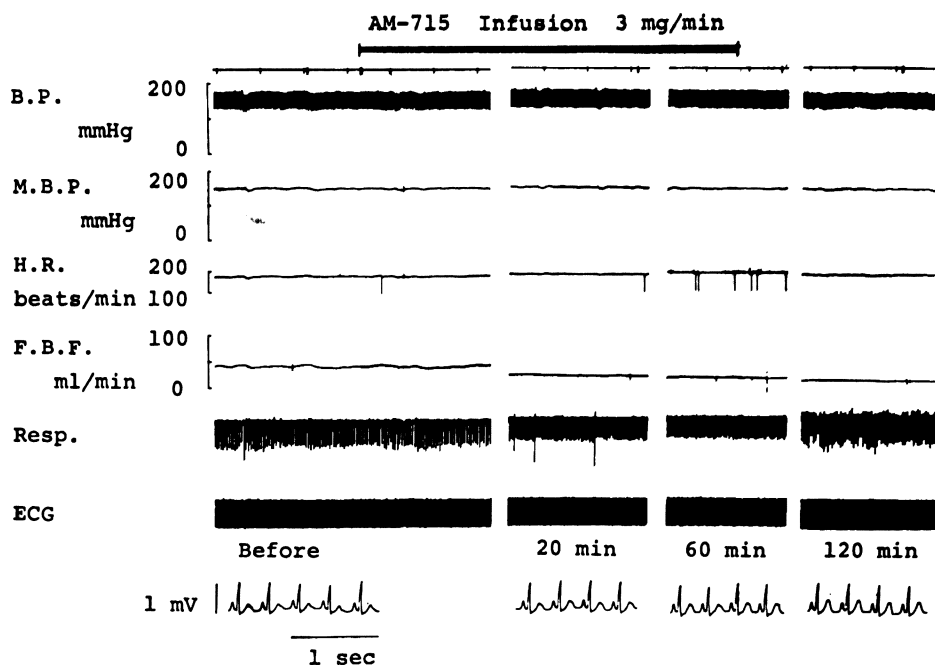


Fig. 11 Action of intravenous infusion of AM-715 on the circulatory system in beagle dog under the pentobarbital anaesthesia



AM-715 was administered by intravenous infusion at the rate of 3 mg/min for 60 min.

B.P.: blood pressure, M.B.P.: mean blood pressure,

H.R.: heart rate, F.B.F.: femoral arterial flow,

Resp.: respiration, ECG: electrocardiogram, Time marker: 1 min.

Table 2 Actions of AM-715 and atropine sulfate on the stress ulcers in rats

Treatment	Dose mg/kg	N	Number of ulcers per animal	Ulcer-index (mm)
Dist. water	—	10	57.2±6.5	47.2±6.3
AM-715	50	10	42.5±4.8	35.2±5.7
AM-715	200	10	48.6±8.2	41.9±7.5
Atropine	5	10	5.9±1.3**	7.2±1.5**

Drugs were administered orally 30 min before stressing

Rats were immersed into the water bath (23±1°C) until the xiphoid process for 16 hr.

Data are presented as mean±S.E.

** : Significantly different from the control (dist. water) group, $p < 0.01$

Table 3 Action of AM-715 on gastric secretion in pylorus ligated rats

Treatment	Dose mg/kg	N	Body weight (g)	Volume (ml/100g/4 hr)	Acid out-put(μ Eq/100g/4 hr)	
					Free acid	Total acid
Saline	—	8	242.0 $\pm$ 1.1	2.64 $\pm$ 0.36	268.6 $\pm$ 45.6	291.6 $\pm$ 48.8
AM-715	50	8	241.3 $\pm$ 2.1	1.73 $\pm$ 0.26	180.7 $\pm$ 37.0	197.4 $\pm$ 41.7
AM-715	200	8	243.3 $\pm$ 1.7	0.37 $\pm$ 0.03*	25.9 $\pm$ 5.0*	31.9 $\pm$ 5.1*
Atropine	1	8	243.3 $\pm$ 1.9	0.45 $\pm$ 0.09*	30.1 $\pm$ 7.5*	36.2 $\pm$ 7.9*

Drugs were administered subcutaneously 30 min before the pylorus ligation.

Values are presented as mean $\pm$ S.E.

*: Significantly different from the saline group, $p < 0.01$

Table 4 Influence of AM-715 on bile secretion in unanaesthetized rats

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	Initial (ml or mg/hr)	Bile excreted (Mean $\pm$ S.E.)			
			Time after drug administration			
			1	2	3	4 hr
Control		Vol. 0.96 $\pm$ 0.07	99.0 $\pm$ 5.1	84.4 $\pm$ 4.9	77.1 $\pm$ 5.3	73.8 $\pm$ 5.6
		W.W. 936 $\pm$ 77	102.7 $\pm$ 6.0	88.3 $\pm$ 5.7	80.5 $\pm$ 5.8	76.2 $\pm$ 7.1
AM-715	100	Vol. 0.95 $\pm$ 0.03	95.2 $\pm$ 5.4	90.6 $\pm$ 4.6	85.8 $\pm$ 3.4	76.2 $\pm$ 3.6
		W.W. 922 $\pm$ 34	99.0 $\pm$ 6.0	94.5 $\pm$ 5.5	87.7 $\pm$ 3.3	79.2 $\pm$ 3.7
	1,000	Vol. 0.93 $\pm$ 0.05	102.5 $\pm$ 6.2	88.3 $\pm$ 2.3	76.7 $\pm$ 2.5	69.2 $\pm$ 2.2
		W.W. 899 $\pm$ 38	107.2 $\pm$ 5.2	91.5 $\pm$ 2.3	78.4 $\pm$ 3.3	74.7 $\pm$ 2.8
Sodium dehydrocholate	200	Vol. 0.91 $\pm$ 0.04	161.0 $\pm$ 9.7***	111.9 $\pm$ 6.6**	92.9 $\pm$ 5.6	85.5 $\pm$ 4.6
		W.W. 859 $\pm$ 42	173.8 $\pm$ 10.3***	120.4 $\pm$ 7.2**	98.2 $\pm$ 5.9	91.3 $\pm$ 3.9

Vol.: Volume W.W.: Wet weight

Bile volume and wet weight for each hour after drug administration are expressed as the percentage of the initial values.

, *: Significantly different from control, $p < 0.01$ and $p < 0.001$, respectively

Table 5 Influence of AM-715 on the urinary volume in rat

Treatment	Dose mg/kg	N	Body weight (g)	Volume of Urine (ml/kg)				
				1	2	4	6	24 hr
Vehicle		8	270±3	1.8±0.8	6.0±1.1	9.2±1.0	10.4±1.2	19.0±1.4
HCT	25	8	268±2	5.0±1.2**	12.5±2.0*	19.6±2.0**	23.8±2.1**	33.5±2.8**
AM-715	100	7	258±2	1.1±0.6	6.5±1.4	11.2±1.7	12.7±1.4	20.4±1.3
AM-715	1,000	8	266±2	0.3±0.2	1.1±0.4**	3.8±0.7**	5.5±0.7**	13.4±0.8**

AM-715 and hydrochlorothiazide (HCT) were administered orally.

** : Significantly different from the vehicle group, $p < 0.01$

Table 6 Influence of AM-715 on the urinary excretion of electrolytes in rat

Treatment	Dose mg/kg	N	Body weight (g)	Volume (ml/kg)	Na ⁺ (meq/kg)	K ⁺ (meq/kg)	Na ⁺ /K ⁺ Ratio
Vehicle		8	270±3	19.0±1.4	2.16±0.28	1.33±0.14	1.60±0.09
HCT	25	8	268±2	33.5±2.8**	4.54±0.37**	1.99±0.20**	2.37±0.18**
AM-715	100	7	258±2	20.4±1.3	2.07±0.10	1.40±0.10	1.52±0.12
AM-715	1,000	8	266±2	13.4±0.8**	1.56±0.11	1.94±0.22**	0.92±0.18**

AM-715 and hydrochlorothiazide (HCT) were administered orally.

** : Significantly different from the vehicle group, $p < 0.01$

Table 7 Influence of AM-715 on the blood sugar level in the fasted rats

Treatment	Dose mg/kg	N	Blood Sugar level (mg %)			
			After 2 hr		After 5 hr	
			Mean±S.E.	%	Mean±S.E.	%
Dist. water	—	10	79.1±1.7	100	73.9±2.5	100
AM-715	100	10	73.8±2.5	93.3	73.7±2.1	99.7
AM-715	1,000	10	77.1±2.5	97.5	75.7±2.4	102.4
Tolbutamide	100	10	44.9±3.2***	56.8	39.8±2.8***	53.9

Rats were primed with 100 mg of glucose/150 g of body weight subcutaneously at the time of drug treatment. AM-715 and tolbutamide were administered orally.

***: Significantly different from the control (dist. water) group, $p < 0.001$

Fig. 12 Influence of AM-715 on the carrageenin- or dextran-induced swelling of rat hind paw

*, **: Significantly different from the saline group, $p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively

Drugs were administered orally.

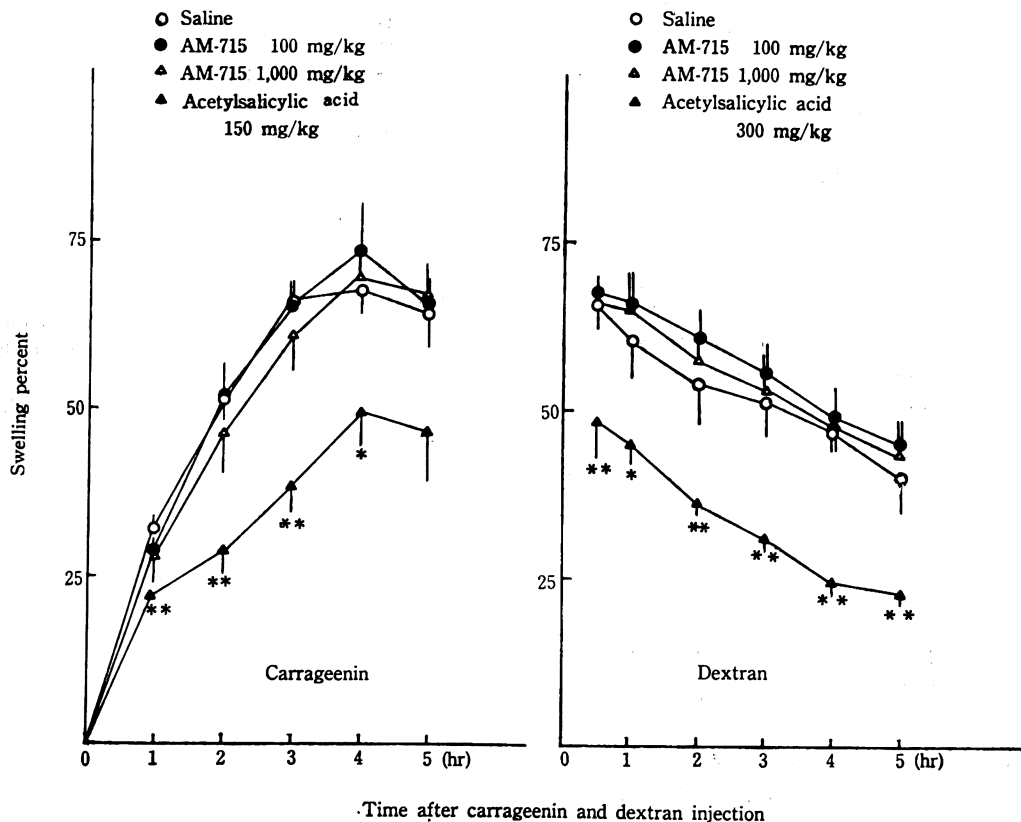
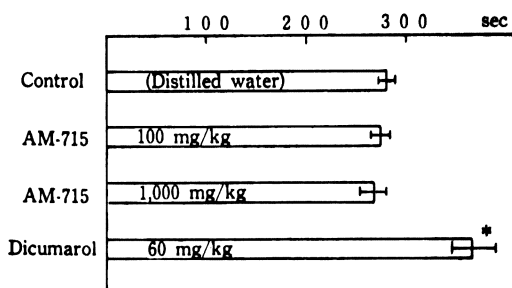


Fig. 13 Influence of AM-715 on the plasma recalcification time in the rats



AM-715 was administered orally for 8 consecutive days. Dicumarol was administered orally with single dose. One group consisted of 8 animals. Measurements were made 4 hrs after the last administration of drugs. Bars indicate the standard error.

*: Significantly different from the control (dist. water) group, $p < 0.05$

時間の有意な延長を起させた (Fig. 13)。

III. 考 察

AM-715 は摘出心臓、摘出耳介血管灌流標本に対して、100 μg ではほとんど影響を与えず、1,000 μg という高用量において心収縮力を45%抑制したこと以外は大きな影響を与えなかったことから、心血管系に対する直接作用は少ないと考えられる。

無麻酔下ラットにおける経口投与では、1,000 mg/kg でも有意な血圧変化を起さなかった。一方、urethane 麻酔下ラットでは10 mg/kg 以上の静脈内投与により血圧下降がみられ、この下降は diphenhydramine によって抑制された。また、ウサギにおいても30 mg/kg 静脈内投与という大量によりはじめて血圧下降が認められた。

雑犬においては AM-715 の血圧下降作用は他の動物種に比較して強く出現し、1 mg/kg 急速静脈内注入により100 mm Hg 程度の強い血圧下降を示すものがあったが、これに反して、10 mg/kg という用量においてもほとんど血圧変化を示さない動物があり個体による差の大きいことがうかがわれた。この血圧下降反応は diphenhydramine, metiamide 処置により抑制されたことからヒスタミン様物質を介した反応が関与している可能性が考えられている。

AM-715 は主に経口用剤として使用されることが予想されるので、経口投与時の AM-715 血中濃度の推移を模倣した静脈内定速持続注入実験を試みた。雑犬8例、ビーグル犬3例に動物あたり AM-715 の0.3%溶液を60分間定速注入 (合計180 mg/animal) したところ、雑犬

では11.9~19.4、ビーグル犬では8.4~11.2 $\mu\text{g/ml}$ of plasma 濃度に達しても著明な血圧下降はみられず、もっとも大きな血圧低下を示した例でも約30 mm Hg であった。これらのことから、経口投与された場合のように緩徐な血中濃度上昇では10 $\mu\text{g/ml}$ 程度に達しても著しい血圧下降を生ずることはないと考えられる。

AM-715 は1,000 mg/kg 経口投与でも起炎物質による浮腫やストレス潰瘍に対して抑制も増悪も示さず、また胆汁分泌、血糖値、血液凝固時間に対しても影響を与えなかった。

謝 辞

本実験に御協力いただいた当研究所の多賀福太郎博士ならびに当社開発技術センターの今井繁氏に謝意を表します。

文 献

- 1) ITO, A.; K. HIRAI, M. INOUE, H. KOGA, S. SUZUE, T. IRIKURA & S. MITSUHASHI: In vitro antibacterial activity of AM-715, a new nalidixic acid analog. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 17: 103~108, 1980
- 2) 大久保秀夫, 瀬川 満, 平山隆士, 西納啓吾: 新しい合成抗菌薬 1-Ethyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7 (1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid の一般薬理作用 (I) 中枢神経系, 末梢神経系に対する作用. *Chemotherapy* 29 (S-4): 965~984, 1981
- 3) TAKAGI, K.; & S. OKABE: The effects of drugs on the production and recovery processes of the stress ulcer. *Jpn. J. Pharmacol.* 18: 9~18, 1968
- 4) BRODIE, D. A. & H. W. HANSON: A study of the factors involved in the production of gastric ulcers by the restraint technique. *Gastroenterology* 38: 353~360, 1960
- 5) SHAY, H.; S. A. KOMAROV, S. S. FELS, M. MERANZE, M. GRUESTEIN & H. SIPLET: A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterology* 5: 43~61, 1945
- 6) 金井 泉: 臨床検査提要, VII. 血液定量的検査法, VII-47頁, 金原出版, 1964

PHARMACOLOGICAL STUDIES ON AM-715; (II) INFLUENCES OF AM-715 ON RESPIRATORY AND CARDIOVASCULAR SYSTEM, EXOCRINE AND URINARY SYSTEM, AND OTHERS

HIDEO OHKUBO, MITSURU SEGAWA, TAKASHI HIRAYAMA AND KEIGO NISHINO

Central Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.

In the preceding report, we showed that AM-715 did not have any significant effects on central nervous system, peripheral nervous system and smooth muscle organs. Other pharmacodynamic effects of the agent were studied successively and the following results were obtained.

1. Respiratory and Cardiovascular System; Injection of 1,000 μ g of AM-715 caused a weak vasodilation in rabbit ear auricular vessels and depressed the contractile force and heart rate of the perfused guinea-pig heart (Langendorff). In the rabbit under urethane anaesthesia, intravenous administration of AM-715 in a dose of 10 mg/kg caused a transient fall in blood pressure and a slight increase in respiration rate. Intravenous bolus injection of 30 mg/kg decreased the blood pressure persistently by about 15% but gave no influence on heart rate and ECG findings. In the beagle dogs under pentobarbital anaesthesia, intravenous infusion of 180 mg of AM-715 (at the constant rate of 180 mg/body/60 min) resulted in 60% increase in respiration rate. In spite of such large dose only a slight change in blood pressure and heart rate was observed.

2. Exocrine and Urinary System; Subcutaneous administration of 200 mg/kg inhibited the gastric juice secretion but not the bile secretion in rat. AM-715 given orally to rats in a dose of 100 mg/kg gave no influence on urinary excretion, but 1,000 mg/kg decreased urinary volume (24 hr) and the total Na^+ excretion by 30% and increased the total K^+ excretion by 50%.

3. Others; AM-715 did not have protecting actions on the ulcer caused by cold stress and on the rat hind paw edema induced by dextran or carrageenin. Any influences on the blood sugar level and the recalcification time in vivo were not observed as well.

General pharmacological tests were made with AM-715 and it was found that the agent did not have any marked action in each of the various pharmacological tests. The actions of AM-715 in some part of the tests were noticed only when the drug was used in the dose which was much higher than the dose showing an antibacterial action. Therefore, it is supposed that AM-715 would be a synthetic antibacterial compound having a wider safety margin as long as it is used clinically as an oral dose.