

AT-2266 の実験動物における吸収、分布、排泄および代謝

中村信一・黒部暢之・柏本茂樹・大植富夫・高瀬善行・清水當尚

大日本製薬株式会社総合研究所

新ピリドンカルボン酸系抗菌剤 AT-2266 の動物における吸収、分布、排泄および代謝を一部 Norfloxacin (NFLX) との比較の基に調べた。

AT-2266 50 mg/kg を 1 回経口投与したマウスおよびラットならびに 25 mg/kg を 1 回経口投与したイヌにおける平均血漿中濃度のピークは 2.39, 1.63 および 4.99 $\mu\text{g/ml}$ であり、対応する NFLX のピークは 0.514, 0.411 および 0.694 $\mu\text{g/ml}$ であった。AT-2266 の消失相の半減期はそれぞれ 2.24, 2.81 および 5.76 時間であり、NFLX の半減期は 1.40, 2.35 および 6.06 時間であった。

AT-2266 25 mg/kg を 12 時間間隔でイヌに反復経口投与すると、3 回目投与後の血漿中濃度推移は初回より約 1.4 倍高く、5 回目投与後の血漿中濃度推移は 3 回目とはほぼ同様であった。AT-2266 の動物血漿およびヒト血清蛋白との結合率は 27.6 ~ 40.3% であり、結合は可逆的であった。AT-2266 のラット、イヌおよびサルにおける組織中濃度は脳以外の組織で血漿中濃度より 2 ~ 14 倍高く、組織へよく移行した。また AT-2266 はラットにおいて NFLX より 12 ~ 20 倍高い組織中濃度を示した。AT-2266 25 または 50 mg/kg をマウス、ラット、イヌおよびサルに 1 回経口投与した際の 24 時間平均尿中回収率は 40.6 ~ 64.7% であり、NFLX より 11 ~ 14 倍高い回収率であった。AT-2266 投与ラットの胆汁および糞便からの 24 時間までの平均回収率はそれぞれ 2.47% および 52.6% であった。AT-2266 を投与したラットおよびイヌの血漿と尿の TLC・バイオオートグラフィーでは、体内抗菌活性物質の主体は未変化の AT-2266 であると判断された。このような結果から AT-2266 は経口吸収および組織移行性が良好でかつ代謝的に安定な薬物であると考えられる。

AT-2266¹⁾ は化学構造的に Pipemidic acid (PPA)²⁾ や Norfloxacin (NFLX)³⁾ と近似の新規ピリドンカルボン酸系化合物である。AT-2266 の *in vitro* 抗菌作用は NFLX とほぼ類似しているが、*in vivo* 感染防御実験では一般に AT-2266 の方が優れた経口効果を示すことが報告されている⁴⁾。体内動態に関する予備試験では AT-2266 の経口吸収は良好で、組織中濃度は高く、代謝的に比較的安定であることが明らかにされている⁵⁾。本報告では AT-2266 の実験動物における体内動態を一部 NFLX との比較のもとに検討したことを述べる。

I. 実験材料および方法

1. 使用薬物

AT-2266 と NFLX は大日本製薬総合研究所で合成されたものを用いた。投与量や濃度は無水物換算 (922 μg 力価/mg) で表示した。

2. 実験動物

実験動物として 23 ~ 34 g の Std-ddY 系雄マウス、243 ~ 434 g の Wistar 系雄ラット、8.4 ~ 15 kg の雌雄ビーグル犬、ならびに 2.4 ~ 5.4 kg の雄カニクイザルを用いた。

3. 薬物の投与

いずれの実験においても薬物は非絶食動物に経口投与した。マウスおよびラットに投与する場合、薬物は当モ

ルの塩酸を加えて水に溶解した。イヌに投与する場合、薬物は乳糖で微粉にし、セラチンカプセル (0 号) に充填して投与し、その後崩壊をよくするため約 200 ml のミルクを与えた。イヌおよびサルの組織中濃度の検討の際には、薬物は 0.5% カルボキシメチルセルローズに均一に懸濁して投与した。

4. 試料の採取

血液はマウスおよびラットではエーテル麻酔下に心臓穿刺により採取し、イヌおよびサルでは四肢の静脈より採血した。血液は直ちに遠心して血漿を分離した。臓器、組織および体液は採血後、直ちに開腹して採取した。尿および糞の採取は代謝ケージにて行った。胆汁の採取は総胆管からポリエチレンチューブを介して体外に胆汁が流出するよう手術したラットをボルマン・ケージに固定して行った。いずれの試料も定量時まで -20°C に凍結保存した。

5. 定量用試料の調製

血漿、尿および胆汁は 0.067 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) で適宜希釈し定量に供した。臓器および組織は既報の方法⁶⁾に従い、約 0.5 ~ 1 g の組織片を秤量し、2 倍量の 0.067 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を加えて Polytron (Kine-

matika 社製)にて氷冷下でホモジナイズし、小さなガラス棒で攪拌しつつ80℃で15分間加熱処理を行い蛋白を変性させ、3,000 rpm 15分間遠心して上清を分離、採取した。上清はさらに同リン酸緩衝液で適宜希釈し定量に供した。糞は全量を乳鉢で均一に混合後、その一部を精秤し、9倍量の水を加えて懸濁し、沸騰水浴中にて10分間加熱後、遠心分離により上清を得た。上清は同リン酸緩衝液で適宜希釈し定量用試料とした。

6. 定量法

AT-2266 または NFLX は *Escherichia coli* Kp を用いる薄層カップ法⁸⁻⁹⁾により定量した。ただし培地は pH 7.0 に修正して用いた。標準液は薬物を当量の NaOH で溶解後、0.067M リン酸緩衝液 (pH 7.0) または血漿試料と同濃度の血清 (コンセーラ, 日本) を加えたリン酸緩衝液 (血漿 4 倍以下の希釈の場合のみ) にて希釈し調製した。標準液の濃度は AT-2266 が 1, 0.5, 0.25 および 0.125 $\mu\text{g/ml}$, NFLX が 0.4, 0.2, 0.1 および 0.05 $\mu\text{g/ml}$ であった。検量線の作成には1濃度当たり5個のカップを用い、試料の定量には1検体当たり3個のカップを用いた。阻止円直径のデータはパーソナルコンピュータ if 800 モデル 20 (沖電気工業) を用いて、直交多項回帰分析⁹⁾により解析し、統計的に有意な次元の検量線回帰式を求め、この回帰式より薬物濃度を算出し、希

釈倍数を掛けて試料中薬物濃度とした。定量限界は通常 AT-2266 では約 0.04 $\mu\text{g/ml}$, NFLX では約 0.03 $\mu\text{g/ml}$ であった。

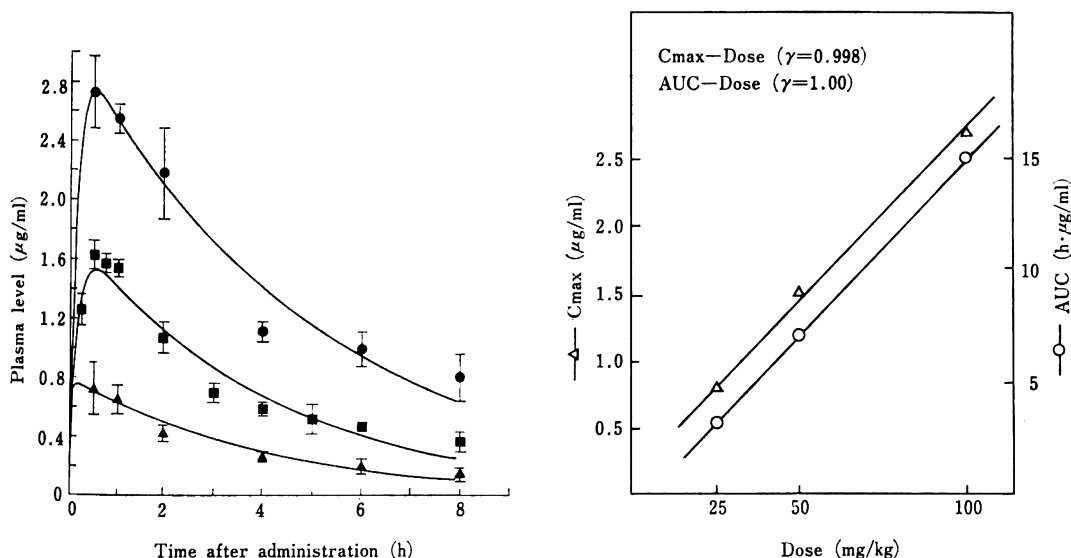
7. 体内抗菌活性物質の検索

AT-2266 を投与したラットおよびイヌの血漿中および尿中活性物質を TLC・バイオオートグラフィーで検索した。血漿は既報の方法⁹⁾に従い、Amberlite XAD-2 (Rohm and Haas 社) カラムに通し、水を流して除蛋白後、50%メタノール水と 100%メタノールで溶出し、その減圧濃縮液を TLC 試料とした。なお AT-2266 標品を添加した血漿を同様に処理した際の回収率は約 80% であった。尿は水で適宜希釈し TLC 試料とした。これらの試料はあらかじめ薄層カップ法により定量し、AT-2266 換算で約 1 μg 相当量を Silica gel 60F₂₅₄ (E. Merck) のプレートにスポットし、ジオキサン:28%アンモニア水 (3:2) の溶媒系で展開した。展開後、TLC プレートを乾燥させ、デンストメーター (Dual-Wavelength TLC Scanner, CS-900, 島津製作所) で 340nm の吸収を測定すると共に、*E. coli* Kp を用いるバイオオートグラフィー⁹⁾により活性物質を検出した。

8. 蛋白結合率の測定

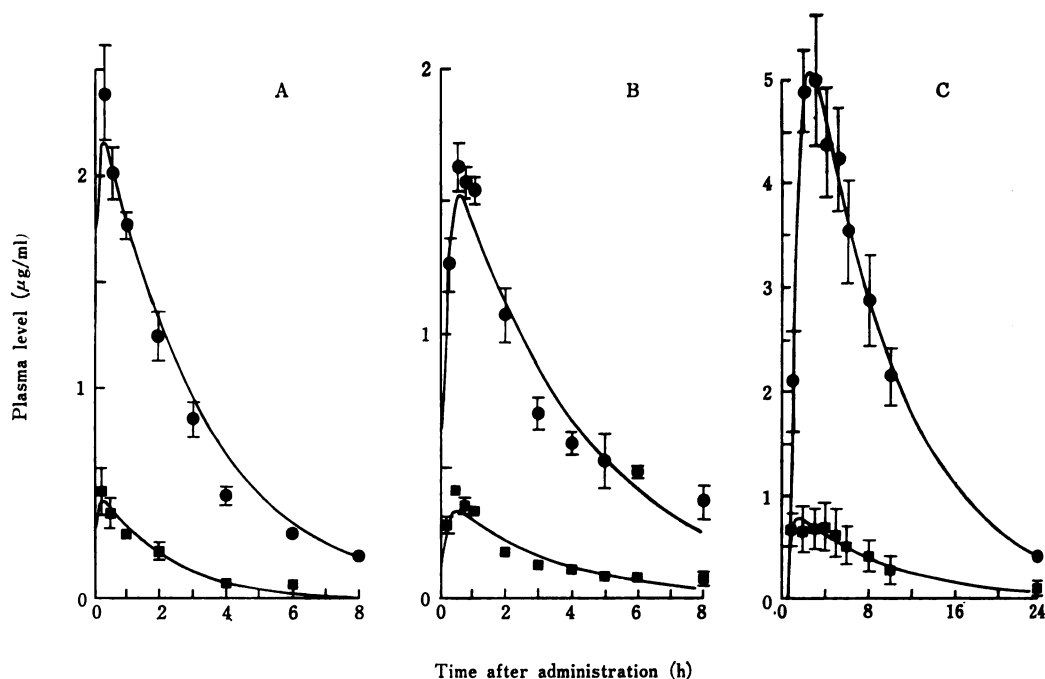
AT-2266 および NFLX の蛋白結合率はマウス、ラット、イヌの新鮮血漿およびヒト血清 (Flow Laboratories

Fig. 1 Regression curves and mean concentrations of AT-2266 in plasma of rats receiving single oral doses of 25 ($\blacktriangle$), 50 ($\blacksquare$) and 100 mg/kg ($\bullet$)



Each point represents a mean $\pm$ standard error of five rats. C_{max} and AUC indicate the maximal plasma concentration and the area under concentration versus time curve respectively.

Fig. 2 Regression curves and mean concentrations of AT-2266 (●) and NFLX (■) in plasma of mice (A, 50 mg/kg), rats (B, 50 mg/kg) and dogs (C, 25 mg/kg) receiving a single oral dose



Each point represents a mean ± standard error of five animals.

社)を用いて限外濾過法により測定した。Amicon 社製のモデル12加圧セルに PM-30 限外濾過膜を装着し、血漿または血清 4.5 ml と薬物溶液 0.5 ml を入れ、37℃ で 30 分間放置後、攪拌下に窒素ガスで 2 kg/cm² に加圧し、限外濾過を行った。限外濾過液を正確に 1 ml 採取し、0.067M リン酸緩衝液 (pH 7.0) で適宜希釈して、前述の薄層カップ法により薬物濃度を測定した。

II. 実験結果

1. 血漿中濃度

AT-2266 をラットに 25, 50 および 100 mg/kg 1 回経口投与した際の血漿中濃度の推移を Fig. 1 に示す。各投与群の平均最高血漿中濃度は投与 30 分後に見られ、それぞれ 0.733, 1.63 および 2.73 μg/ml であり、半減期はそれぞれ 2.79, 2.81 および 3.49 時間であった。投与量と最高濃度 C_{max} および血漿中濃度下面積 AUC との間には一次の相関が認められた。

マウスおよびラットに 50 mg/kg、イヌに 25 mg/kg を 1 回経口投与した際の AT-2266 の血漿中濃度を NFLX と比較して Fig. 2 に示す。AT-2266 および NFLX の平均血漿中濃度のピークはマウスでは 15 分後、ラットでは 30 分後、イヌでは 3 ~ 4 時間後に見られ、AT-2266 の

濃度はそれぞれ 2.39, 1.63 および 4.99 μg/ml、NFLX の濃度は 0.514, 0.411 および 0.694 μg/ml であった。それらの薬動学的パラメータをまとめて Table 1 に示す。AT-2266 のマウス、ラットおよびイヌにおける消失相の半減期 ($T_{1/2}$) はそれぞれ 2.24, 2.81 および 5.76 時間であり、NFLX の $T_{1/2}$ 1.40, 2.35 および 6.06 時間に比し大差は見られなかったが、AT-2266 の AUC は 7.47, 7.08 および 52.1 h·μg/ml であり、NFLX の 1.09, 1.30 および 8.19 h·μg/ml に比し 5 ~ 7 倍大きかった。

AT-2266 25 mg/kg をイヌに 12 時間間隔で 5 回反復経口投与した際の血漿中濃度を Fig. 3 に示す。3 および 5 回目投与後の平均血漿中濃度のピークはそれぞれ 5.33 および 5.00 μg/ml であり、初回投与後のピーク濃度 3.79 μg/ml より約 1.4 倍高かった。

2. 組織中濃度

AT-2266 および NFLX を 50 mg/kg 1 回経口投与したラットの血漿中および主要組織中濃度推移を Fig. 4 に示す。血漿、肺、筋肉および腎の平均濃度のピークは 30 分 ~ 1 時間後に見られ、AT-2266 ではそれぞれ 2.43, 4.60, 5.35 および 33.9 μg/ml (または μg/g) であり、NFLX では 0.226, 0.390, 0.272 および 2.05 μg/ml (ま

Table 1 Pharmacokinetic parameters of AT-2266 and NFLX in plasma of animals receiving a single oral dose

Animal	Compound	Dose (mg/kg)	Parameter		
			C _{max} (μg/ml)	T _{1/2} (h)	AUC (h·μg/ml)
Mouse	AT-2266	50	2.17	2.24	7.47
	NFLX	50	0.471	1.40	1.09
Rat	AT-2266	50	1.52	2.81	7.08
	NFLX	50	0.334	2.35	1.30
Dog	AT-2266	25	5.10	5.76	52.1
	NFLX	25	0.741	6.06	8.19

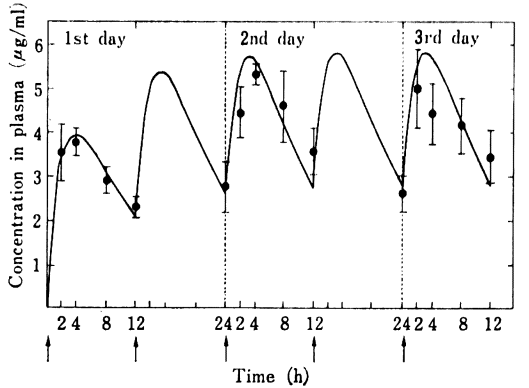
Plasma concentration versus time data were fitted to a one-compartment model. The model equation is $C(t) = C_0 [e^{-k_e \cdot (t - \text{Lag})} - e^{-k_a \cdot (t - \text{Lag})}]$. The parameters derived from the equation were as follows: C_{max}, maximal plasma concentration (μg/ml) ; T_{1/2}, elimination half-life(h) ; AUC, area under concentration versus time curve (h·μg/ml) calculated by integrating C(t) from zero to infinity with respect to time t.

Table 2 Pharmacokinetic parameters of AT-2266 and NFLX on the tissue levels of rats receiving a single oral dose of 50 mg/kg

Compound	Tissue	Parameter		
		C _{max} ^a (μg/ml or g)	T _{1/2} ^b (h)	AUC ^c (h·μg/ml or g)
AT-2266	Plasma	2.43	2.12	6.71
	Brain	0.164	NC	NC
	Heart	6.65	2.39	15.3
	Lung	4.60	2.25	14.5
	Liver	21.3	2.13	52.4
	Kidney	33.9	2.20	71.5
	Muscle	5.35	2.75	19.4
	Spleen	5.66	2.50	17.7
NFLX	Plasma	0.226	2.39	0.624
	Lung	0.390	1.73	0.837
	Muscle	0.272	2.16	0.576
	Kidney	2.05	2.42	6.43

^a Observed value
^b Linear regression analysis
^c Trapezoidal rule
NC : Not calculable

Fig. 3 Regression curve and mean concentrations of AT-2266 in plasma of five dogs receiving 5 oral doses of 25 mg/kg every 12 h.



Arrows indicate administration time. Each point represents a mean ± standard error of five dogs.

濃度は血漿中濃度の 1/15 と低かったが、その他の組織中濃度は 2 ～14 倍高かった。NFLX も血漿中濃度より組織中濃度の方が高かったが、その程度は AT-2266 ほ ど著明ではなかった。

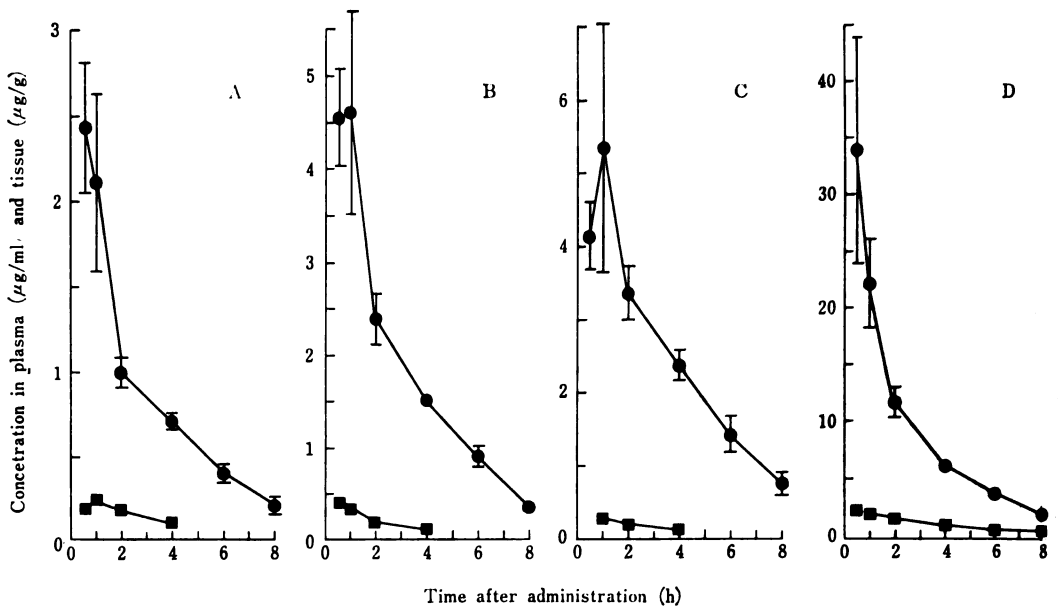
AT-2266 を反復経口投与したイヌ (50 mg/kg, 1 日 2 回 34 日間投与, 最終投与 4 時間後に試料採取) およびサル (40 mg/kg, 1 日 1 回 43 日間投与, 最終投与 3 時間後に試料採取) の組織中濃度を Fig. 5 に示す。AT-2266 の平均血漿中濃度はイヌが 20.0 μg/ml, サルが 6.76 μg/ml であったが、組織中濃度 (脳以外の組織) はそれよりイヌで 1.5 ～ 4 倍, サルで 3 ～ 8 倍高かった。また胆嚢胆汁中濃度は血漿中濃度よりイヌで 7 倍, サルで 12 倍高く、膀胱尿中濃度はイヌで 45 倍, サルで 93 倍高かった。

3. 尿中排泄

AT-2266 および NFLX のマウス, ラット, イヌおよびサルにおける尿中排泄を Table 3 に示す。AT-2266 50 mg/kg 1 回経口投与時の平均尿中濃度のピークはマウスで 991 μg/ml (3 ～ 6 時間尿) であり, ラットでは 1,270 μg/ml (0 ～ 3 時間尿) であった。AT-2266 25 および 50 mg/kg を 1 回経口投与したイヌの 24 時間蓄尿の平均尿中濃度はそれぞれ 596 および 1,280 μg/ml であり, また同投与量のサルの 24 時間蓄尿の平均尿中濃度は 291 および 1,110 μg/ml であった。一方 NFLX 50 mg/kg 1 回経口投与時の平均尿中濃度のピークはマウスで 64.2 μg/ml (3 ～ 6 時間尿), ラットで 99.5 μg/ml (3 ～ 6 時間尿) であり, 25 mg/kg を 1 回経口投与したイヌの 24

たは μg/g) であった。各組織中濃度の C_{max}, T_{1/2} および AUC をまとめて Table 2 に示す。AT-2266 の脳中

Fig. 4 Concentrations of AT-2266 (●) and norfloxacin (■) in plasma (A), lung (B), muscle (C) and kidney (D) of rats receiving a single oral dose of 50 mg/kg



Each point represents a mean ± standard error of three rats.

Table 3 Urinary excretion of AT-2266 and NFLX in mice, rats, dogs and monkeys receiving a single oral dose

Animal	Dose (mg/kg)	Time (h)	Concn(μg/ml) of ;		Recovery(%) of ;	
			AT-2266	NFLX	AT-2266	NFLX
Mouse	50(n=9 ^a)	0~ 3	808 ± 71.1*	32.9 ± 5.30	16.0 ± 3.66	1.02 ± 0.56
		3~ 6	991 ± 57.2	64.2 ± 28.9	25.8 ± 1.40	0.96 ± 0.50
		6~24	233 ± 116	35.7 ± 10.2	15.0 ± 4.09	3.07 ± 1.38
		0~24	465 ± 108	40.5 ± 7.19	56.7 ± 3.48	4.39 ± 0.87
Rat	50(n=5)	0~ 3	1270 ± 269	53.3 ± 6.79	14.9 ± 2.99	0.72 ± 0.18
		3~ 6	1070 ± 199	99.5 ± 4.24	17.4 ± 3.31	1.06 ± 0.13
		6~24	168 ± 10.6	52.4 ± 3.83	8.36 ± 0.61	1.34 ± 0.17
		0~24	513 ± 59.3	61.1 ± 2.32	40.6 ± 0.49	2.90 ± 0.18
Dog	25(n=4-6)	0~24	596 ± 73.2	78.4 ± 20.4	64.1 ± 1.97	5.67 ± 1.08
	50(n=3)	0~24	1280 ± 357	NT	64.7 ± 9.58	NT
Monkey	25(n=3)	0~24	291 ± 42.3	NT	51.1 ± 7.56	NT
	50(n=3)	0~24	1110 ± 249	NT	42.2 ± 6.03	NT

*Mean ± standard error, n : Animal number, NT . Not tested, a : 3 groups of 3 mice.

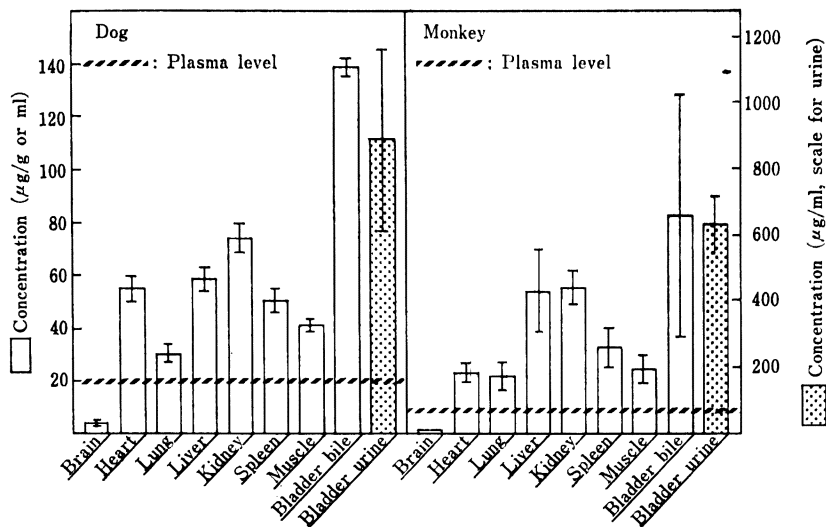
時間蓄尿の平均尿中濃度は 78.4 μg/ml であった。これらの動物における投与24時間後までの平均尿中回収率は AT-2266 では40.6~64.7%であり, NFLX では2.90~

5.67%であった。

4. 胆汁中および糞便中排泄

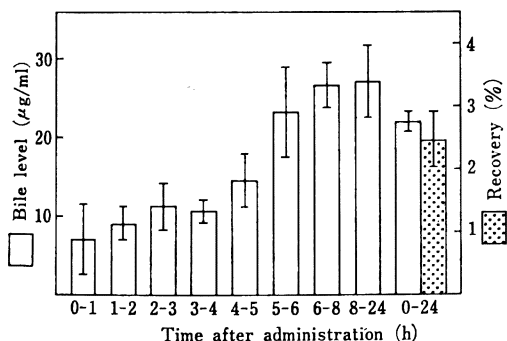
AT-2266 50 mg/kg 1 回経口投与後のラットにおける

Fig. 5 Organ and tissue levels of AT-2266 in dogs and monkeys after multiple oral doses



AT-2266 were orally given to dogs at a dose of 50 mg/kg twice a day for 34 days and to monkeys at a dose of 40 mg/kg once a day for 43 days. Tissues were taken from the dogs 4 h after the last dosing and from monkeys 3 h after the last dosing. Each point represents a mean $\pm$ standard error of three animals.

Fig. 6 Biliary excretion of AT-2266 in rats



Each histogram represents a mean $\pm$ standard error of three rats.

胆汁中排泄を Fig. 6 に示す。平均胆汁中濃度のピークは 27.2 $\mu\text{g/ml}$ (8~24時間胆汁)であり、24時間までの累積回収率は 2.47%であった。また AT-2266 をラットに 50 mg/kg 1 回経口投与した際、24時間までに排泄された平均糞便中濃度は 889 $\mu\text{g/g}$ であり、平均回収率は 52.6%であった。

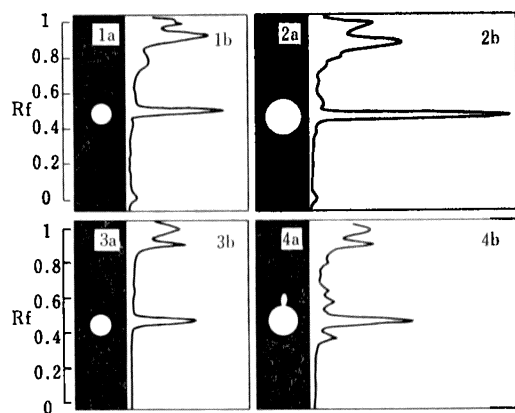
5. 体内抗菌活性物質

AT-2266 を投与した動物の体内抗菌活性物質を調べるため、AT-2266 を投与したラットおよびイヌの血漿と尿を TLC にかき、デンシトメータ (340 nm の吸収) と *E. coli* Kp を指示菌とするバイオオートグラムにより代謝物を検索した (Fig. 7)。ラットおよびイヌの尿に AT-2266 標品を溶解した対照では Plate 1a, b と Plate 3a, b に示したごとく、Rf 0.5 付近に大きな吸収ピークが見られ、同位置に阻止帯が認められた。AT-2266 投与ラットの尿では Plate 2a, b に示したごとく、標品の AT-2266 に相当する位置にのみ大きな吸収ピークと阻止帯が認められた。イヌの尿 (Plate 4a, b) もラットとほぼ同様の結果であったが、その他に若干の小さな吸収ピークおよび 1 個の小さな阻止帯が認められた。なお Rf 0.5 付近の活性物質が未変化の AT-2266 であることはマススペクトルなどの方法により確認されている。AT-2266 を投与したラットとイヌの血漿については尿の結果とほぼ同様であったが、イヌの尿にみられた微量活性代謝物は見られず、未変化体のみが検出された (Fig. 8)。

6. 蛋白結合

マウス、ラットおよびイヌの血漿とヒト血清を用い

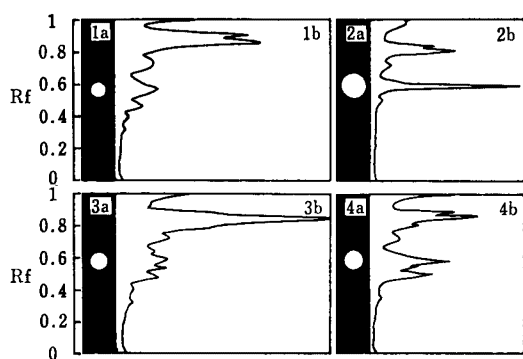
Fig. 7 Densitometric profiles and bioautograms of thin-layer chromatograms



Plates 2 and 4 are pooled urine (0~24h) of rats and dogs respectively, and plates 1 and 3 are authentic AT-2266 dissolved in urine of untreated rats and dogs.

a : bioautogram, b : densitometric profile

Fig. 8 Densitometric profiles and bioautograms of thin-layer chromatograms



Plates 2 and 4 are pooled plasma (0-8h) of rats and dogs respectively, and Plates 1 and 3 are authentic AT-2266 dissolved in plasma of untreated rats and dogs. a ; bioautogram, b ; densitometric profile.

て、AT-2266 と NFLX の蛋白結合率を測定した (Table 4)。AT-2266 の蛋白結合率は 27.6~40.3 % で、NFLX の 39.8~44.2 % と比べわずかに低かった。また AT-2266 のヒト血清蛋白との結合率は 1~100 $\mu\text{g/ml}$ の濃度範囲ではほぼ一定であった。なお AT-2266 の蛋白結合は可逆的で希釈により結合率は低下した。

Table 4 Protein binding of AT-2266 and NFLX

Compound	Concn ($\mu\text{g/ml}$)	Plasma of ;			Serum of ;
		Mouse	Rat	Dog	Human
AT-2266	1				38.0
	5	27.6*	34.5	34.0	35.7
	10				37.6
	100				40.3
NFLX	5	39.8	42.0	44.2	43.0

*Binding rate (%)

III. 考 察

前述のように、AT-2266 のマウス、ラット、イヌにおける血漿中濃度は NFLX より約 4~7 倍高く、また AUC も約 5~7 倍高かった。組織移行性も AT-2266 の方がやや良好なため、ラットの肺、筋肉、腎中濃度は AT-2266 の方が NFLX より 12~20 倍高かった。尿中回収率においては AT-2266 の 41~65% に比し、NFLX は 3~6% であった。NFLX は代謝的に安定であり¹⁰⁾、AT-2266 の代謝的安定性も今回の実験で明らかにされたので、両薬物間の体内濃度の差は経口吸収の差によるものと思われる。われわれは別報で AT-2266 が NFLX より感受性の低い菌の実験的感染モデルにおいても、NFLX より低い ED₅₀ 値を示すことを報告している⁴⁾。とりわけ両薬物間の差は肺感染症や尿路感染症モデルで著しくなる傾向がみられた。AT-2266 と NFLX との差は血漿中濃度より肺中濃度や尿中濃度でより大きくなるので、そのような傾向は薬物の体内濃度面からはうなずける結果である。AT-2266 は物理化学的には PPA および NFLX と類似した性質を示すが、AT-2266 のこのような体内動態的性質はどちらかといえば PPA に類似⁴⁾ しているといえる。PPA は臨床的に尿路、腸管感染症以外に中耳炎¹¹⁾や副鼻腔炎¹²⁾にも有効なことが知られている。NFLX も中耳炎¹³⁾や気道感染症¹⁴⁾に有効と報告されている。したがって抗菌力的には NFLX に類似し、体内動態的には、PPA に類似した AT-2266 は NFLX や PPA で効果の認められた疾病に対し、より優れた効果を示すと推定される。またピリドンカルボン酸系抗菌剤は抗生物質と交差耐性を示さないで、AT-2266 の臨床への適用範囲が拡大されれば耐性菌対策としても望ましいことと考えられる。

本実験は昭和53年10月から昭和57年9月の期間に実施した。

文 献

- 1) MATSUMOTO, J.; T. MIYAMOTO, A. MINAMIDA, Y. NISHIMURA, H. EGAWA & H. NISHIMURA: Structure-activity relationships of 4-oxo-1, 8-naphthyridine-3-carboxylic acids including AT-2266, a new oral antipseudomonal agent. Current chemotherapy and infectious disease. American Society for Microbiology, Washington D. C., : 454~456, 1980
- 2) MATSUMOTO, J. & S. MINAMI: Pyrido [2, 3-*d*] pyrimidine antibacterial agents. 3. 8-Alkyl-and-vinyl-5, 8-dihydro-5-oxo-2- (1-piperazinyl) pyrido [2, 3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acids and their derivatives. J. Med. Chem. 18 : 74~79, 1975
- 3) KOGA, H.; A. ITOH, S. MURAYAMA, S. SUZUE & T. IRIKURA: Structure-activity relationships of antibacterial 6, 7-and 7, 8-disubstituted 1-alkyl-1, 4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids. J. Med. Chem. 23 : 1358~1363, 1980
- 4) 中村信一, 片江宏巳, 南 明, 中田勝久, 井上 了, 山岸純一, 高瀬善行, 清水當尚: AT-2266 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用. Chemotherapy 32(S-3) : 70~85, 1984
- 5) NAKAMURA, S.; Y. TAKASE, N. KUROBE, S. KASHIMOTO & M. SHIMIZU: Pharmacological properties of AT-2266. Current chemotherapy and infectious disease. American Society for Microbiology, Washington, D. C., : 456~458, 1980
- 6) 清水當尚, 中村信一, 黒部暢之, 高瀬善行: Pipemidic acid の吸収, 分布および排泄. Chemotherapy 23 : 2724~2729, 1975
- 7) SHIMIZU, M.; Y. TAKASE, H. HIGUCHI, H. SUZUKI, S. NAKAMURA & K. NAKAMURA: Piromidic acid, a new antibacterial agent: absorption, distribution, excretion, and metabolism. Antimicrob. Agents Chemother : 123~128, 1970
- 8) 清水喜八郎, 紺野昌俊, 深谷一太, 松本文夫, 中山一誠, 岩井重富, 清水當尚, 中村信一: Pipemidic acid の体液濃度測定に関する検討. Chemotherapy 23 : 2707~2716, 1975
- 9) BENNETT, C. A. & N. L. FRANKLIN: Statistical analysis in chemistry and the chemical industry. John Wiley & Sons, Inc., New York : 1956
- 10) 永津芳雄, 遠藤恭平, 入倉 勉: ^{14}C 標識 AM-715による体内動態に関する研究. Chemotherapy 29(S-4) : 105~118, 1981
- 11) 馬場駿吉 他 (11施設): 副鼻腔炎に対する Pipemidic acid の薬効評価. 耳鼻と臨床 26 : 863~876, 1980
- 12) 三辺武右衛門 他 (73施設): 慢性化膿性中耳炎に対する Pipemidic acid の薬効評価. 耳鼻と臨床 23 : 807~827, 1977
- 13) 村井兼孝, 馬場駿吉, 本堂 潤, 和田健二, 波多野努, 月山昌夫, 九尾 猛: AM-715 の耳鼻咽喉科領域における基礎的ならびに臨床的検討. Chemotherapy 29(S-4) : 755~761, 1981
- 14) 中川圭一, 渡辺健太郎, 小山 優: AM-715 の臨床的研究. Chemotherapy 29(S-4) : 220~234, 1981

ABSORPTION, DISTRIBUTION, EXCRETION AND METABOLISM OF AT-2266 IN EXPERIMENTAL ANIMALS

SHINICHI NAKAMURA, NOBUYUKI KUROBE, SHIGEKI KASHIMOTO,
TOMIO OHUE, YOSHIYUKI TAKASE and MASANAO SHIMIZU
Research Laboratories, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.

Oral absorption, distribution, excretion and metabolism of AT-2266 were examined in mice, rats, dogs and monkeys partially compared with norfloxacin (NFLX).

The peak plasma levels of AT-2266 after single oral administration to mice (50 mg/kg), rats (50 mg/kg) and dogs (25 mg/kg) were 2.39, 1.63 and 4.99 $\mu\text{g/ml}$ with half-lives of 2.24, 2.81 and 5.76 h, and those of NFLX were 0.514, 0.411 and 0.694 $\mu\text{g/ml}$ with half-lives of 1.40, 2.35 and 6.06 h. In dogs receiving 5 repeated doses (25 mg/kg) of AT-2266 every 12 h, the peak plasma level after the third dose (5.33 $\mu\text{g/ml}$) was almost equal to that after the fifth dose (5.00 $\mu\text{g/ml}$) and about 1.4 times higher than that after the first dose (3.79 $\mu\text{g/ml}$). The protein binding rates of AT-2266 in animal plasma and human serum ranged between 27.6 and 40.3%, which were independent of drug concentration, and significantly decreased upon dilution of serum.

The peak levels of AT-2266 in plasma, brain, heart, lung, liver, kidney, and muscle of rats given a 50 mg/kg dose were 2.43, 0.164, 6.65, 4.60, 21.3, 33.9 and 5.35 $\mu\text{g/ml}$ or g, and those of NFLX in plasma, lung, muscle and kidney were 0.226, 0.390, 0.272 and 2.05 $\mu\text{g/ml}$ or g. Similar tissue distribution was observed in dogs and monkeys repeatedly given AT-2266.

The peak urine levels of AT-2266 in mice, rats, dogs and monkeys given a single oral dose of 50 mg/kg were 991, 1,270, 1,280 and 1,110 $\mu\text{g/ml}$ and those of NFLX in mice, rats and dogs were 64.2, 99.5 and 78.4 $\mu\text{g/ml}$. The 24 h urinary recoveries of AT-2266 ranged from 40.6 to 64.7%, and those of NFLX from 2.90 to 5.67%. The peak bile level of AT-2266 in rats given a single oral dose of 50 mg/kg was 27.2 $\mu\text{g/ml}$ and the 24-h biliary recovery was 2.47%.

The bioautographic study of plasma and urine of animals given AT-2266 revealed that main active principle *in vivo* was unchanged AT-2266.

The results indicate that AT-2266 is well absorbed by the oral route, distributed over most parts of body at high concentrations and excreted mainly into urine as it is.