

外科領域における新ピリドンカルボン酸系抗菌剤
BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の
抗菌力・吸収・排泄・代謝および臓器移行性について

中山一誠・秋枝洋三・川村弘志
川口 広・山地恵美子
日本大学医学部第三外科学教室

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) に関し臨床応用に必要な基礎的検討を行った。

本剤はピリドンカルボン酸系の合成抗菌薬であり、本剤は殺菌的に作用し、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを示す。外科病巣由来菌に対しては、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis* および *P. aeruginosa* に対して $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下の優れた感受性分布を示した。

吸収排泄に関しては、本剤200 mg 投与では、投与後1時間にピークに達し、平均 $1.08 \mu\text{g/ml}$ の血清中濃度を示した。その後漸減し、6時間で $0.26 \mu\text{g/ml}$ 、12時間で $0.06 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。薬動学的検討では、血中半減時間は2.21時間であった。

尿中濃度に関しては、血清中濃度と同様、投与後1時間で最高値となり、平均 $211 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示し、6時間で $53.2 \mu\text{g/ml}$ 、12時間で $13 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。尿中回収率は投与後12時間迄に平均41.17%が回収された。薬動学的検討では、 K_a (hr^{-1}): 2.14, K_{el} (hr^{-1}): 0.32, $T_{1/2}$: 2.21, T_{max} (hr): 1.32, C_{max} ($\mu\text{g/ml}$): 0.92, V_d (L): 160.78, および AUC ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/ml}$): 4.00の値を得た。

生体内代謝については、TLC, Bioautogram を用いた人尿について検討した結果、BAY o 9867 の他には生体内での活性代謝物は検出されなかった。

臓器内濃度は、SD系ラットに50mg/kg本剤を経口投与した成績では、腎、肝、肺、心、脾、血清、筋肉の順であった。

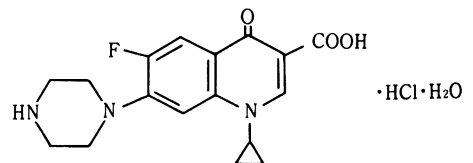
BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は西ドイツ・バイエル社で開発されたピリドンカルボン酸系の新合成抗菌剤であり、1位に cyclopropyl 基を有する。化学構造的には Norfloxacin と類似している¹⁾ (Fig. 1)。

本剤は殺菌的に作用し、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp., *Proteus* sp., *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *B. fragilis* など、嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して幅広い優れた抗菌力を有する。特にほとんどの菌種で同系統の Norfloxacin, Ofloxacin, Enoxacin より強い抗菌力を示すことが本剤の特徴である²⁾。

本剤を健康成人に経口投与した場合、血清中濃度は用量依存的に上昇し、血中半減期は約3~5時間である。各組織への移行は良好であり、尿中へは24時間までに約40~50%回収される。また連続投与でも蓄積性は認められていない²⁾。本剤は微黄色~黄色の結晶性粉末で、においもなく、味は苦い。溶解性に関しては水にやや溶け

やすく、メタノールに溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくく、クロロホルム、酢酸エチルおよび n-ヘキサンにはほとんど溶解しない²⁾。

Fig. 1 Chemical structure of BAY o 9867



Chemical name : 1-cyclopropyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid-hydrochloride-monohydrate

Code No. : BAY o 9867

Generic name : Ciprofloxacin (Prop. INN) : List 50

Molecular formula : $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ (385.82)
(Molecular weight)

本実験は昭和58年12月より昭和59年9月にかけて行った。

I. 実験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存の標準菌株に対する BAY o 9867 の抗菌力を検討した。方法は Mueller-Hinton broth 2.0 ml に 1 白金耳の菌を接種し、37°C 24 時間培養した菌液 (10^8 cells/ml) を用いた。培地は感受性ディスク用培地 (ニッスイ) pH 7.4 ± 0.1 を使用し、薬剤の希釈は寒天平板希釈法³⁾により行い、マイクロプランターにて菌液接種後、37°C、18~20 時間培養後の最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。

2. 病巣分離菌の感受性

抗菌スペクトルと同様の方法を用い、外科病巣分離菌、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis* および *P. aeruginosa* に対して、Nalidixic acid (NA), Piromidic acid (PA), Pipemidic acid (PPA), Norfloxacin (NFLX), Ofloxacin (OFLX) および Enoxacin (ENX) とともに本剤の MIC を求め、比較検討した。Inoculum size は全て 10^6 cells/ml にて検討した。

3. 吸収、排泄

1) 標準曲線

本剤の標準曲線は *E. coli* Kp 株を検定菌とする Bioassay により検討した。

Bioassay による測定方法は、培地に感受性ディスク用培地 (ニッスイ) を用いた。血清中濃度測定用としては Consera を、尿中濃度測定用としては 1/15M PBS pH 7.0 を使用した。

2) 血清中濃度、尿中濃度

血清中濃度、尿中濃度は上述の方法に従い測定した。材料は健康成人 5 名 (男子 4 名、女子 1 名) に本剤 200 mg を空腹時に水 200 ml とともに経口投与を行い、経時的に採血、採尿を行った。血清は投与後 1/4, 1/2, 1, 2, 4, 6, 8, 12 時間に、また尿は投与後 1/2, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 時間に採取した。

3) 薬動力学

本剤投与後の血清中濃度のデータを用い、one compartment open model method により pharmacokinetic parameter を computer にて算出した。使用した機種は PC-8001 である。

4) 生体内代謝

本剤の生体内代謝を検討するため、薄層クロマトグラフィ (TLC) を用い、Bioautogram による抗菌活性物の検討と代謝産物の有無について検討した。

検索は、本剤 200 mg 経口投与後の人尿を用いた。

TLC 系は、支持体にはシリカゲル 60F-254 (Merk) を、展開溶媒には、ジオキサン : 28% アンモニア水 = 3 : 2 を用いた。

Bioautogram には検定菌として *E. coli* Kp 株を用いた。

5) 臓器内濃度

Sprague-Dawley 系、雄性、成熟ラット、生齢 4~5 週齢、体重 180~200 g を用い、3 匹 1 群として、本剤 50 mg/kg 経口投与し、その臓器移行性を検討した。本剤投与後、6 時間まで経時的に屠殺し、断頭瀉血後、各臓器を別出し生理食塩液で洗浄後、pH 7.0, 1/15M PBS を 2~3 倍量加え、テフロンホモジナイザーにてホモジナイズし、その遠沈上清を被検液として組織内濃度を paper disc 法にて測定した。測定条件は、標準曲線に記載した如くである。

II. 成績

1. 抗菌スペクトル

本剤は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを示し、*E. faecalis*, *P. aeruginosa* に対しても有効である (Table 1)。

2. 病巣分離菌の感受性分布

1) *Staphylococcus aureus*

S. aureus 27 株に対して本剤の抗菌力は $\leq 0.05 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $0.4 \mu\text{g/ml}$ にピークを示し、27 株中 16 株 (59.3%) が分布した。他剤との比較では、OFLX と同等、NFLX, ENX より 1 管優れており、NA, PA, PPA より 3 管以上優れた成績を示した (Table 2, Fig. 2)。

2) *Staphylococcus epidermidis*

S. epidermidis 27 株に対して本剤の抗菌力は $\leq 0.05 \sim 0.8 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $0.1 \mu\text{g/ml}$ にピークを示し、27 株中 14 株 (51.9%) が分布した。他剤との比較では、NFLX, OFLX, ENX より 1~2 管程度優れ、NA, PA, PPA より 5 管以上優れた成績を示した (Table 3, Fig. 3)。

3) *Escherichia coli*

E. coli 27 株に対して本剤の抗菌力は、 $\leq 0.05 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下にピークを示し、27 株中 24 株 (88.9%) が分布した。他剤との比較検討では、NFLX, OFLX と同等、ENX より 1 管程度、また NA, PA, PPA より 4 管以上優れた成績を示した (Table 4, Fig. 4)。

4) *Klebsiella pneumoniae*

K. pneumoniae 27 株に対して本剤の抗菌力は、 $\leq 0.05 \sim 0.4 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $0.1 \mu\text{g/ml}$ にピークを示し、27 株中 14 株 (51.9%) が分布した。他剤との比較検討では OFLX, NFLX と同等、ENX より 1 管程度優れ、また

Table 1 Antimicrobial spectrum

10⁸ cells/ml

Bacteria	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	BAY o 9867	OFLX	ENX	PPA	NA
1. <i>S. aureus</i> JC-1	0.2	0.2	0.8	25	6.25
2. <i>S. aureus</i> 209-P	0.1	0.4	0.4	12.5	>100
3. <i>S. aureus</i> TERAJIMA	0.1	0.4	0.8	25	50
4. <i>S. aureus</i> SMITH	0.2	0.8	1.56	100	>100
5. <i>S. aureus</i> NEUMANN	0.2	0.4	0.8	25	>100
6. <i>S. aureus</i> ATCC 6538	0.4	0.4	0.8	25	>100
7. <i>Streptococcus</i> COOK	3.13	6.25	12.5	>100	>100
8. <i>E. faecalis</i> ATCC 8043	0.8	6.25	12.5	>100	>100
9. <i>M. lysodeikticus</i>	0.4	—	—	—	—
10. <i>M. luteus</i> ATCC 9341	1.56	3.13	12.5	100	>100
11. <i>K. pneumoniae</i> PCI 602	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1	1.56	3.13
12. <i>Bacillus pumilus</i> IFO 3813	0.1	0.1	0.4	12.5	6.25
13. <i>B. subtilis</i> ATCC 6633	≤ 0.05	0.1	0.2	3.13	1.56
14. <i>B. cereus</i> var <i>mycoides</i> ATCC 9654	0.2	0.4	0.8	25	12.5
15. <i>B. cereus</i> var <i>mycoides</i> ATCC 11778	0.2	0.4	0.8	25	12.5
16. <i>Corynebacterium</i> NOZI	—	0.2	0.8	25	>100
17. <i>E. coli</i> K-12	≤ 0.05	0.1	0.2	1.56	3.13
18. <i>E. coli</i> B	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.4	0.4
19. <i>E. coli</i> BMW	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.8	0.8
20. <i>E. coli</i> C-14	≤ 0.05	0.1	0.1	0.8	1.56
21. <i>E. coli</i> NIHJ	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.8	0.8
22. <i>E. coli</i> JC-2	≤ 0.05	0.1	0.2	1.56	3.13
23. <i>S. sonnei</i> 1	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1	0.8	1.56
24. <i>E. aerogenes</i> IAM 1102	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.8	0.4
25. <i>P. morgani</i> No.1001	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1	0.8	0.8
26. <i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	≤ 0.05	≤ 0.05	0.2	3.13	1.56
27. <i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	≤ 0.05	0.8	0.4	6.25	100

NA, PA, PPA より5管以上優れた成績を示した (Table 5, Fig. 5)。

5) *Enterobacter cloacae*

E. cloacae 27株に対して本剤の抗菌力は、 $\leq 0.05 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下にピークを示し、27株中15株 (55.6%) が分布した。他剤との比較検討では、OFLX と同等、NFLX, ENX より1管程度優れ、NA, PA, PPA より4管以上優れた成績を示した (Table 6, Fig. 6)。

6) *Serratia marcescens*

S. marcescens 27株に対して本剤の抗菌力は $\leq 0.05 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $0.1 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ にピークを示し、27株中18株 (66.7%) が分布した。他剤との比較検討で

は、NFLX, OFLX, ENX より1管程度優れ、NA, PA, PPA より3管以上優れた成績を示した (Table 7, Fig. 7)。

7) *Proteus mirabilis*

P. mirabilis 27株に対して本剤の抗菌力は $\leq 0.05 \sim 0.8 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下にピークを示し、27株中22株 (81.5%) が分布した。他剤との比較では、NFLX, OFLX, ENX より3~4管程度優れ、また、NA, PA, PPA より7管以上優れた成績を示した (Table 8, Fig. 8)。

8) *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa 27株に対して本剤の抗菌力は $0.1 \sim 0.4 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $0.4 \mu\text{g/ml}$ にピークを示し、27株中11

Table 2 Susceptibility of *S. aureus* to BAY o 9867
27 strains 10⁶ cells/ml

	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BAY o 9867	1	2	4	16	3	1							
NA									5	1	1	1	19
PA						7	12	8					
PPA								2	10	12	3		
NFLX			1	6	16	4							
OFLX			10	17									
ENX			1	7	16	3							

Fig. 2 Susceptibility of *S. aureus* to BAY o 9867

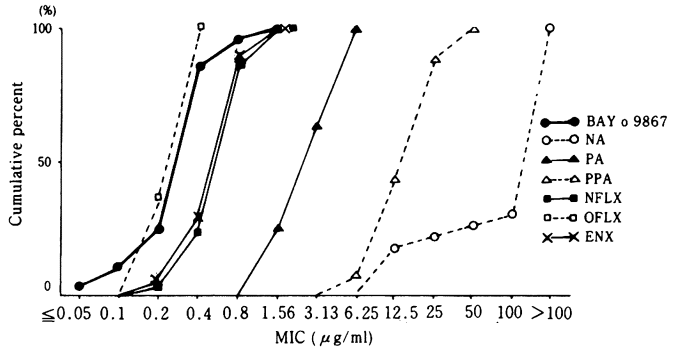


Table 3 Susceptibility of *S. epidermidis* to BAY o 9867
27 strains 10⁶ cells/ml

	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BAY o 9867	8	14	3	1	1								
NA									5	7	13		2
PA						7	12	6		2			
PPA							1	6	17	1	2		
NFLX		1	3	18	3	2							
OFLX			13	12		2							
ENX			1	20	4	2							

Fig. 3 Susceptibility of *S. epidermidis* to BAY o 9867

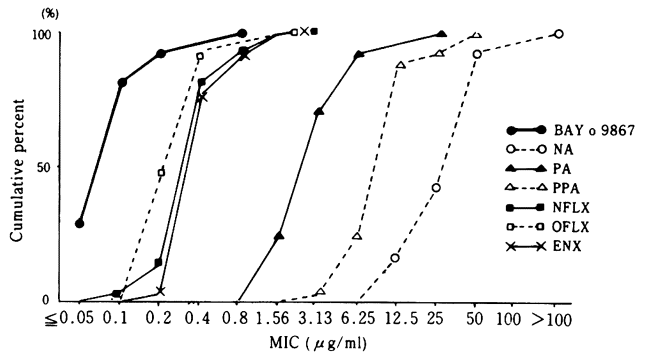


Table 4 Susceptibility of *E. coli* to BAY o 9867
27 strains 10⁶ cells/ml

	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BAY o 9867	24	1	2										
NA					3	15	5	1					3
PA							2	13	2	7			3
PPA				1	19	4		1	2				
NFLX	20	3	2	2									
OFLX	22	2		2	1								
ENX	13	11			2	1							

Fig. 4 Susceptibility of *E. coli* to BAY o 9867

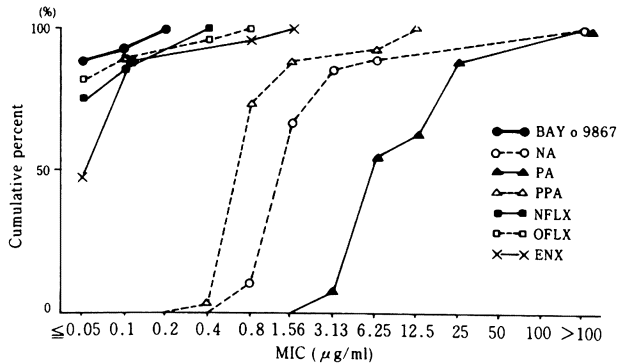


Table 5 Susceptibility of *K. pneumoniae* to BAY o 9867
27 strains 10⁶ cells/ml

	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BAY o 9867	9	14	1	3									
NA						3	11	9	1			3	
PA								3	6	8	3	2	5
PPA					3	9	11	1	3				
NFLX	4	9	9	2	1	2							
OFLX	3	14	6	1	2	1							
ENX		2	10	9	3	3							

Fig. 5 Susceptibility of *K. pneumoniae* to BAY o 9867

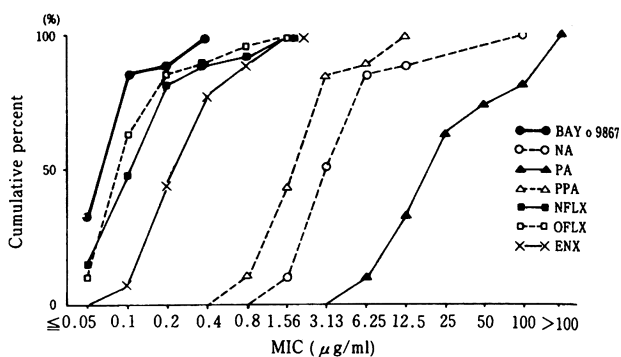


Table 6 Susceptibility of *E. cloacae* to BAY o 9867
27 strains 10⁶ cells/ml

	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BAY o 9867	15	2		1	8	1							
NA						7	6	6					8
PA								2	7	4	4		10
PPA					1	12	4			1	3	6	
NFLX	2	12	2	1		3	6	1					
OFLX	2	10	6	1	6	2							
ENX		7	9	1		2	6	2					

Fig. 6 Susceptibility of *E. cloacae* to BAY o 9867

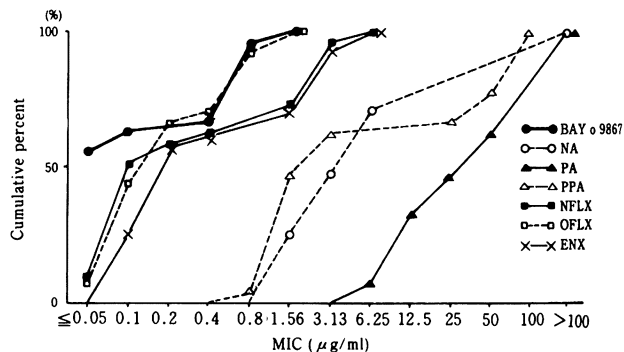


Table 7 Susceptibility of *S. marcescens* to BAY o 9867
27 strains 10⁶ cells/ml

	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BAY o 9867	1	10	8	1	2	2	3						
NA					3	9	6	1				1	7
PA								4	13	2			8
PPA					2	15	1	1		2	4	2	
NFLX	3	7	8		1		3	5					
OFLX	2	2	10	4	2	1	4	2					
ENX		3	13	3			2	5	1				

Fig. 7 Susceptibility of *S. marcescens* to BAY o 9867

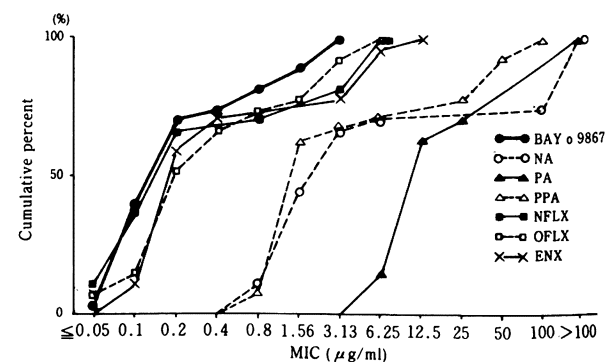


Table 8 Susceptibility of *P. mirabilis* to BAY o 9867
27 strains 10⁶ cells/ml

	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BAY o 9867	22	2	2		1								
NA								5	18	2			2
PA											3	3	21
PPA							10	12	4	1			
NFLX			8	17	1				1				
OFLX			2	9	15			1					
ENX				1	15	10		1					

Fig. 8 Susceptibility of *P. mirabilis* to BAY o 9867

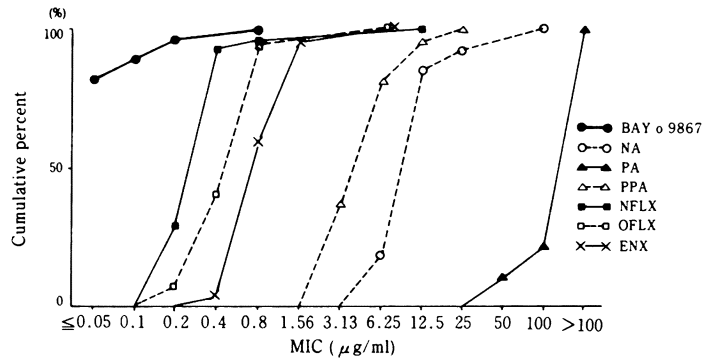
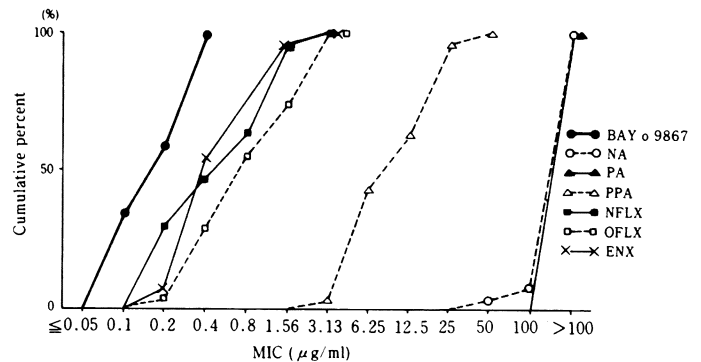


Table 9 Susceptibility of *P. aeruginosa* to BAY o 9867
27 strains 10⁶ cells/ml

	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BAY o 9867		9	7	11									
NA											1	1	25
PA													27
PPA							1	11	5	9	1		
NFLX			8	5	4	9	1						
OFLX			1	7	7	6	6						
ENX			2	13		11	1						

Fig. 9 Susceptibility of *P. aeruginosa* to BAY o 9867



株 (40.7%) が分布した。他剤との比較検討では、NFLX, OFLX, ENX より 1~2 管程度優れ、また、NA, PA, PPA より 6 管以上優れた成績を示した (Table 9, Fig. 9)。

3. 吸収, 排泄

1) 標準曲線

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の Bioassay による標準曲線は 10 μg/ml より 0.02 μg/ml まで直線関係を示した。Consera による血清標準液、および 1/15M PBS (pH 7.0) においても類似の標準曲線を示した。

2) 血清中濃度, 尿中濃度

BAY o 9867 の血清中濃度は投与後 1/4 時間で平均 0.07 μg/ml, 1/2 時間で 0.33 μg/ml, 1 時間で最高値となり 1.08 μg/ml の濃度を示した。2 時間で 0.69 μg/ml, 4 時間で 0.44 μg/ml, 6 時間で 0.26 μg/ml, 8 時間で 0.18 μg/ml および 12 時間で 0.06 μg/ml の濃度を示した (Table 10, Fig. 10)。

尿中濃度に関しては、投与後 30 分で平均 16 μg/ml の濃度を示し、1 時間で最高値となり 211 μg/ml の濃度を示した。以後漸減し、2 時間値 195 μg/ml, 4 時間値 78 μg/ml, 6 時間値 53.2 μg/ml, 8 時間値 42 μg/ml, 10 時間値 15.8 μg/ml, 12 時間値 13 μg/ml の濃度を示した。投与後 12 時間迄の平均尿中回収率は 41.17% であった (Table 11, Fig. 11)。

3) 薬動力学

空腹時に本剤 200 mg 経口投与時の血清中濃度成績を用い、one compartment open model で simulate し、薬動学的解析を行った (Fig. 12)。その結果、薬動学的パラメーターは Ka : 2.143 (hr⁻¹), Kel : 0.322 (hr⁻¹), T 1/2 : 2.211 (hr), Vd : 160.78 (L), Tmax : 1.316 (hr), Cmax : 0.915 (μg/ml) および AUC : 4.004 (hr · μg/ml) の値を得た (Table 12)。

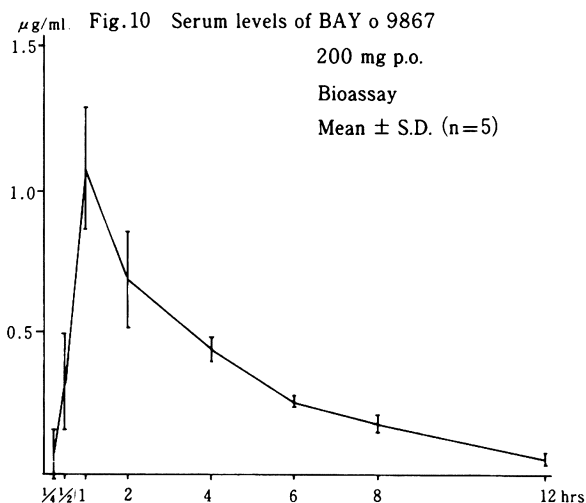
4) 生体内代謝

人尿 5 検体ともに、標準物質の BAY o 9867 の Rf 値

Table 10 Serum levels of BAY o 9867

200 mg p.o. fasting
Bioassay

	15'	30'	1°	2°	4°	6°	8°	12°	hrs.
H.K. (2.22mg/kg)	0.02	0.22	1.1	0.74	0.48	0.23	0.18	0.07	μg/ml
I. N. (2.41mg/kg)	0.23	0.5	1.05	0.55	0.4	0.25	0.17	0.09	μg/ml
F.T. (2.99mg/kg)	0.03	0.37	1.4	0.68	0.4	0.27	0.22	0.07	μg/ml
K.M. (3.77mg/kg)	0.02	0.1	0.8	0.55	0.45	0.28	0.18	0.04	μg/ml
C.S. (3.85mg/kg)	0.05	0.45	1.05	0.95	0.48	0.25	0.15	0.05	μg/ml
Mean ± SD (3.05mg/kg)	0.07 ±0.09	0.33 ±0.17	1.08 ±0.21	0.69 ±0.17	0.44 ±0.04	0.26 ±0.02	0.18 ±0.03	0.06 ±0.02	μg/ml



と一致した抗菌活性を有する単独の spot を認めた以外、抗菌活性を有するそれ以外の spot は認められなかった。

5) 臓器内移行

SD系ラットを対象とし、本剤50mg/kg経口投与時の主要臓器内濃度は、腎に最も高濃度に移行を示し、次いで肝が腎に匹敵する濃度を示した。その他の臓器では肺、心、脾、血清、筋肉の順であり、投与後6時間でも、腎0.33 μg/ml、肝0.27 μg/mlの臓器内濃度を示した (Table 13, Fig.13)。

Ⅲ. 考 案

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の抗菌スペクトルはNFLXのそれと類似している⁴⁾。特に本剤の特徴は嫌気性菌にまでスペクトルが拡大された点にある。

外科病巣由来の分離菌に対する感受性分布については、*S. aureus*ではOFLXと同等、NFLX、ENXより1段階優れた感受性分布を示し、耐性株は認められなかった。*S. epidermidis*では本剤が最も優れた感受性分布を示し、全ての株は0.8 μg/ml以下に阻止した。また、*S. pneumoniae*、*S. pyogenes*、*E. faecalis*、*E. faecium*に対する全国の成績でも本剤が最も優れた感受性分布を示し、耐性株も認められなかった²⁾。

一方、グラム陰性桿菌のうち、*E. coli*、*P. mirabilis*、*K. pneumoniae*、*E. cloacae*、*S. marcescens*および*P. aeruginosa*に対しても、以前我々が検討した他のピロドンカルボン酸系薬剤に比較して最も優れた感受性分布を示し⁵⁻⁹⁾、さらに耐性株も認められなかった。

Table 11 Urinary excretions of BAY o 9867

200 mg p.o. fasting
Bioassay

	30'	1°	2°	4°	6°	8°	10°	12°	hrs.	Recovery
H. K. (2.22mg/kg)	3.0 50 0.15	270 30 8.1	290 70 20.3	120 145 17.4	110 355 39.05	40 185 7.4	11 335 3.69	10 155 1.55	$\mu\text{g/ml}$ ml mg	97.63mg 48.82%
I. N. (2.41mg/kg)	60 40 2.4	200 25 5.0	250 80 20	42 500 21	32 475 15.2	60 110 6.6	25 205 5.13	22 160 3.52	$\mu\text{g/ml}$ ml mg	78.85mg 39.42%
F. T. (2.99mg/kg)	10 50 0.5	220 25 5.5	130 170 22.1	20 620 12.4	80 140 11.2	45 145 6.53	30 200 6.0	22 135 2.97	$\mu\text{g/ml}$ ml mg	67.20mg 33.60%
K. M. (3.77mg/kg)	5.0 75 0.38	260 15 3.9	200 80 16	170 360 61.2	27 350 9.45	10 305 3.05	3.0 425 1.28	2.0 200 0.4	$\mu\text{g/ml}$ ml mg	95.65mg 47.83%
C. S. (3.85mg/kg)	2.0 115 0.23	105 160 16.8	105 210 22.05	38 480 18.24	17 325 5.53	55 100 5.5	10 245 2.45	9.0 200 1.8	$\mu\text{g/ml}$ ml mg	72.32mg 36.16%
Mean \pm SD (3.05mg/kg)	16 \pm 25 0.73 \pm 0.94	211 \pm 66 7.86 \pm 5.23	195 \pm 78 20.09 \pm 2.48	78 \pm 64 26.05 \pm 19.89	53.2 \pm 40 16.09 \pm 13.30	42 \pm 20 5.82 \pm 1.69	15.8 \pm 11 3.71 \pm 1.92	13 \pm 8.8 2.05 \pm 1.23	$\mu\text{g/ml}$ ml mg	82.33mg \pm 13.72 41.17 % \pm 6.86

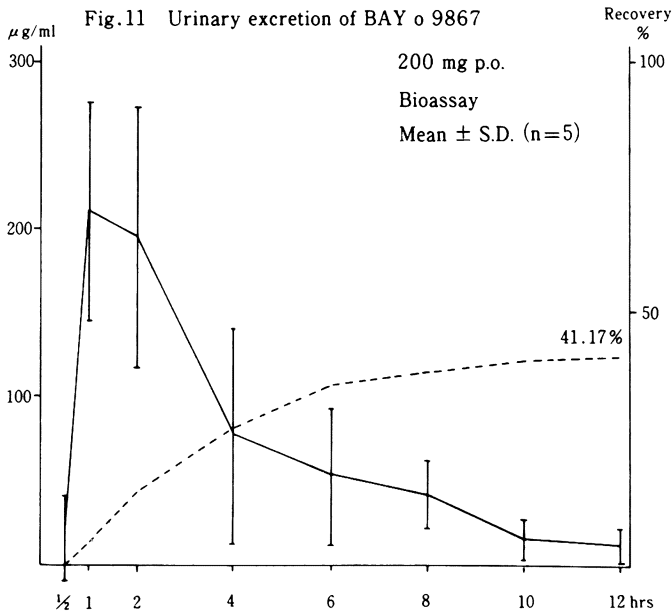


Fig.12 Simulated serum levels of BAY o 9867 by individual

200 mg p.o.
fasting
Bioassay

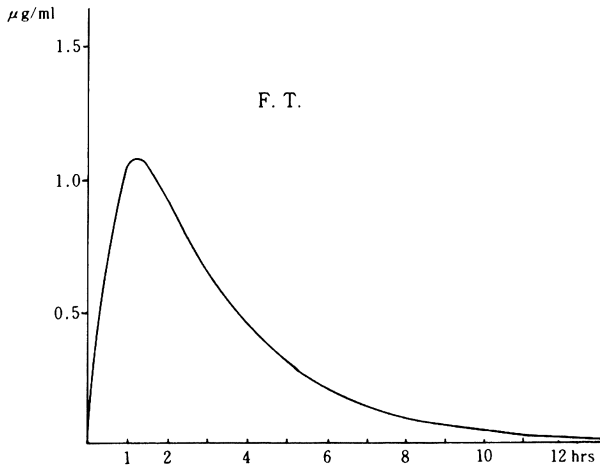
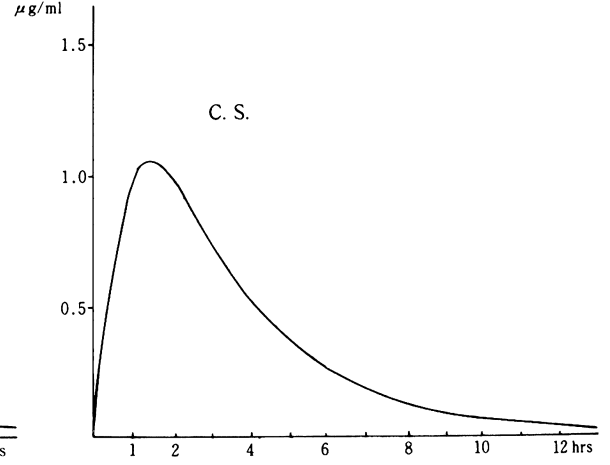
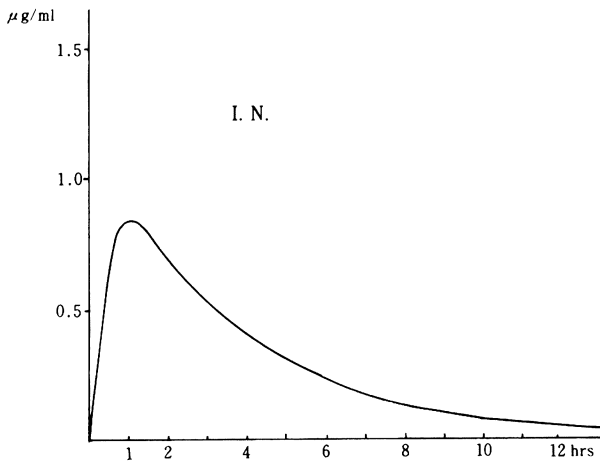
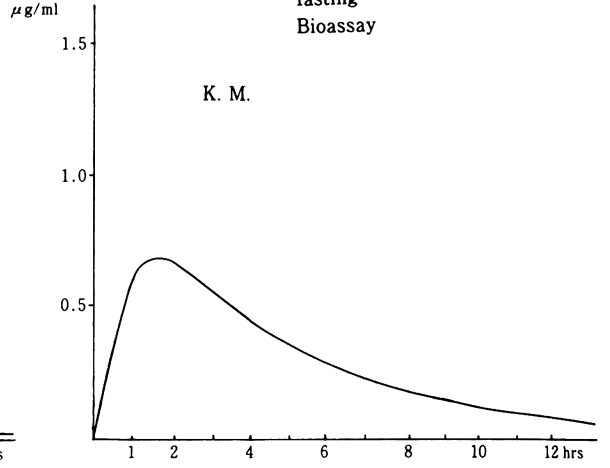
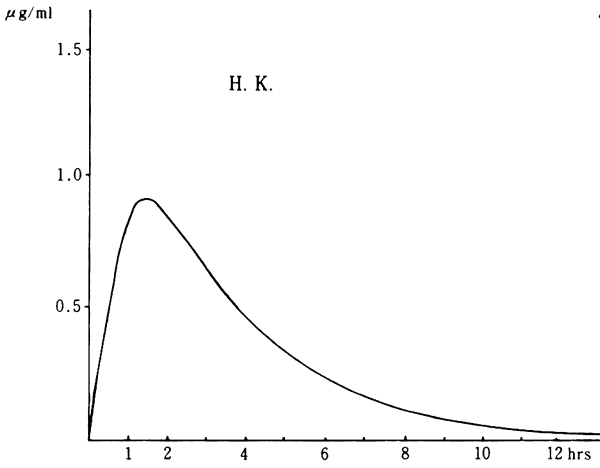


Table 12 Pharmacokinetic parameters of BAY o 9867

200 mg p.o. fasting
Bioassay

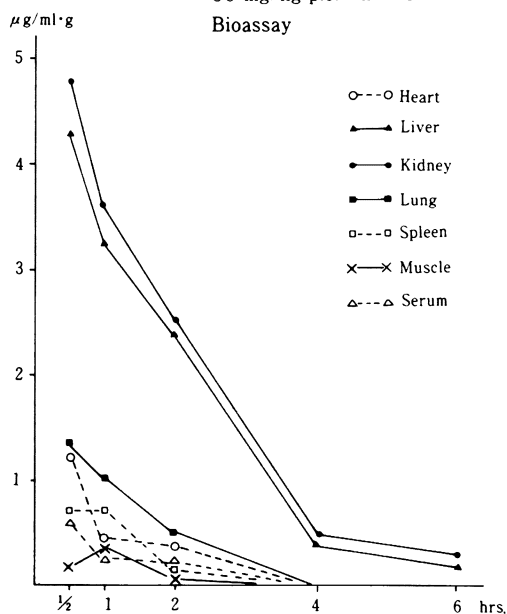
	Ka (hr ⁻¹)	Kel (hr ⁻¹)	Vd (L)	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (μg/ml)	AUC (hr·μg/ml)
H.K. (2.22mg/kg)	1.853	0.333	147.68	2.077	1.404	0.929	4.06
I.N. (2.41mg/kg)	2.977	0.284	184.77	2.437	1.043	0.844	3.806
F.T. (2.99mg/kg)	2.442	0.378	132.02	1.831	1.163	1.076	4.003
K.M. (3.77mg/kg)	1.782	0.243	215.52	2.851	1.565	0.677	3.818
C.S. (3.85mg/kg)	1.663	0.372	123.93	1.861	1.404	1.048	4.334
Mean±SD (3.05mg/kg)	2.143 ±0.554	0.322 ±0.058	160.78 ±38.499	2.211 ±0.432	1.316 ±0.209	0.915 ±0.162	4.004 ±0.216

Table 13 Tissue concentrations of BAY o 9867

50 mg/kg p.o. SD rat n=3
Bioassay

	1/2	1	2	4	6	hrs.
Brain	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	μg/g
Heart	1.16	0.25	0.23	n.d.	n.d.	μg/g
Liver	4.3	3.3	2.4	0.42	0.27	μg/g
Lung	1.28	1.08	0.54	n.d.	n.d.	μg/g
Kidney	4.8	3.6	2.5	0.45	0.33	μg/g
Spleen	0.73	0.74	0.13	n.d.	n.d.	μg/g
Muscle	0.17	0.36	0.07	n.d.	n.d.	μg/g
Serum	0.73	0.26	0.17	trace	n.d.	μg/ml

Fig. 13 Tissue concentrations of BAY o 9867

50 mg/kg p.o. n = 3
Bioassay

吸収、排泄に関しては、空腹時200 mg 経口時の成績では、最高血中濃度は投与後1時間であり、平均1.08 μg/mlの濃度を示した。血中半減時間 (T1/2) に関しては2.21時間であり、全国データの平均3.68時間に比較すると多少短い。他剤との比較ではOFLX 200 mg 空腹時投与の最高血中濃度は同様に投与後1時間にあり、平均2.04 μg/ml、ENXでは平均1.34 μg/mlの濃度を示し、本剤の血中濃度は多少低い傾向にある。T1/2はOFLXは4.6時間、ENXは6.15時間である^{5,9)}。一方NFLXの成績では最高血中濃度は平均0.77 μg/ml、T1/2は3.72時間である⁴⁾。

尿中濃度に関しては本剤は投与後1時間に最高値となり平均211 μg/mlの濃度を示し12時間迄の尿中回収率は平均41.17%であった。OFLXは24時間までに平均77.2%、ENXは24時間迄に平均68.4%、NFLXは8時間迄に平均25.6%である^{4,5,9)}。

本剤は化学構造上NFLX類似のため、同様の吸収、排泄パターンを示すと考えられる。

本剤の生体内代謝に関しては、尿中代謝物の割合は

BAY o 9867 が36.4%, oxo 体が9.6%, ethylenediamino 体が1.8%, 本剤の conjugate が2%, formyl 体が0.1%以下と報告されているが²⁾, 今回の Bioautogram の検討では, BAY o 9867 の他には抗菌活性を有する代謝物は検出できなかった。

本剤の薬動学的検討では, 特に問題はなく, 連続投与でも蓄積されることはないと考えられる。

臓器移行に関しては, SD 系ラットに本剤50 mg 経口投与の成績では, 腎, 肝, 肺, 心, 脾, 血清, 筋肉の順に移行を示した。

文 献

- 1) BURNIE J. & R. BURNIE : Ciprofloxacin. *Drugs Future* 9 : 179~182, 1984
- 2) 第32回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I。BAY o 9867 (Ciprofloxacin), 岡山, 1984
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (1968年制定, 1974年改訂)。Chemotherapy 23 : 1~2, 1975
- 4) 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。AM-715, 1980
- 5) 第30回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。DL-8280, 1982
- 6) 中山一誠, 川村弘志, 川口 広, 石山俊次, 秋枝洋三, 渡辺哲弥, 鈴木俊明, 岡田敏英, 糸川冠治: 外科領域における benzoxazine 系新合成経口抗菌剤 DL-8280の抗菌力, 血清中・胆汁中移行および臨床応用について。Chemotherapy 32 (S-1) : 882~842, 1984
- 7) CAEKENBERGHE D. L. & S. R. PATTYN : *In vitro* activity of ciprofloxacin compared with those of other new fluorinated piperazinyl-substituted quinolone derivatives. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25 : 518~521, 1984
- 8) 中山一誠, 秋枝洋三, 川村弘志, 川口 広, 山地恵美子, 石山俊次: 外科領域における新 Pyridonecarboxylic acid 誘導体 AT-2266の細菌学的検討。Chemotherapy 32 (S-3) : 949~954, 1984
- 9) 第31回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム III。AT-2266, 1983

ANTIBACTERIAL ACTIVITY, ABSORPTION, EXCRETION, METABOLISM AND ORGAN DISTRIBUTION OF BAY o 9867 (CIPROFLOXACIN), A NEW ANTIBACTERIAL AGENT OF PYRIDONE CARBOXYRIC ACID DERIVATIVE IN THE FIELD OF SURGERY

ISSEI NAKAYAMA, YOJI AKIEDA, HIROSHI KAWAMURA,

HIROSHI KAWAGUCHI and EMIKO YAMAJI

The Third Department of Surgery, Nippon University School of Medicine

BAY o 9867 is a synthesized antibacterial agent of pyridone carboxylic acid derivative, being reported that it acts bactericidally and it possesses a broad antibacterial spectrum against gram positive and gram negative bacteria including anaerobs.

Fundamental investigation of BAY o 9867 (Ciprofloxacin) necessary for its clinical application was performed in the present study. As to the antibacterial activity, an excellent MIC distribution with the concentration of 3.13 $\mu\text{g/ml}$ or less was observed for the clinical isolates in the field of surgery such as *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. cloacae*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa*.

As to the absorption and excretion, after oral administration of 200 mg of BAY o 9867, its mean serum concentration peaked 1 hour after the administration with the value of 1.08 $\mu\text{g/ml}$. Thereafter it decreased gradually to 0.26 $\mu\text{g/ml}$ 6 hours and to 0.06 $\mu\text{g/ml}$ 12 hours after the administration. The half-life time of BAY o 9867 was 2.21 hours.

Its mean urinary concentration peaked, similarly to the serum concentration, 1 hour after the administration with the value of 211 $\mu\text{g/ml}$, which thereafter gradually decreased to 53.2 $\mu\text{g/ml}$ 6 hours and to 13 $\mu\text{g/ml}$ 12 hours after the administration. The mean urinary recovery rate was 41.17% within 12 hours after the administration.

The pharmacokinetic parameters of BAY o 9867 in oral administration were concluded as follows: K_a (hr^{-1}); 2.14, K_{el} (hr^{-1}); 0.32, $T_{1/2}$; 2.21, T_{max} (hr); 1.32, C_{max} ($\mu\text{g/ml}$); 0.92, V_d (L); 160.78 and AUC ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/ml}$); 4.00.

As to the metabolism, TLC and bioautogram on human urine were examined and no active metabolites were detected.

As to the organ distribution in rats (50 mg/kg, p.o.) the organ concentration of BAY o 9867 was higher in kidney, liver, lung, heart, spleen, serum and muscle in this order.