

NY-198 のウサギおよびビーグル犬における腎排泄機序

中村 益久・川畑 友二・伊藤 孝子

塩野義製薬株式会社研究所*

(昭和 63 年 3 月 22 日受付)

ウサギによるクリアランス実験およびビーグル犬における stop-flow analysis により NY-198 の腎尿管における輸送を検討した。その結果：

1. ウサギにおける NY-198 の尿中への排泄は、糸球体濾過 1 に対し尿管輸送 1 の割合であった。またプロベネシドによって抑制されたので尿管分泌は近位部と考えられる。
2. ビーグル犬における NY-198 の尿中への排泄に関しては stop-flow pattern から特に尿管分泌は認められなかった。すなわちイヌでは糸球体濾過により尿中に排泄される。またわずかに尿管遠位部で再吸収が示された。

NY-198 は動物種により腎排泄に差があることが示された。

Key words: 抗菌物質, Renal clearance, Kidney, Urinary excretion, Probenecid

NY-198 [(±)-1-ethyl-6, 8-difluoro-1, 4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid hydrochloride] は、新たに合成された経口用のフッ素置換キノロンカルボン酸骨格を有する抗菌剤で、グラム陰性菌およびグラム陽性の好気性菌に対して優れた抗菌力を示す¹⁾。

NY-198 はラット、ビーグル犬およびアカゲサルに経口投与したとき、それぞれ 76%、64% および 63% と高い割合で尿中に回収されている^{2,3)}。また血清蛋白結合率はラットで 23~37%、イヌで 20~25% である²⁾。今回はウサギおよびビーグル犬を用い、NY-198 の腎排泄について検討した結果を報告する。

I. 実験材料および実験方法

1. 実験動物

動物は日本白色種ウサギ (NIBS ラビトン牧場) の雄 4 羽 (体重 2.3~2.5 kg) および ビーグル犬 (日本イー・ディー・エム K. K.) の雄 3 頭 (5 か月齢, 体重 8~9 kg) を使用した。いずれも生化学的検査は正常値であった。

2. 溶液の調製法

1) NY-198 (906 μg 力価/mg) は Lot. No. ZB 690 を用いた。使用直前に生理食塩液に溶解し 0.5% 溶液とした。

2) クレアチニン (特級, 半井化学) は生理食塩液に溶解し 10% 溶液とした。

3) α -アミノ馬尿酸 Na 塩 (PAH 特級, 半井化学)

は生理食塩液に溶解し 10% 溶液とした。

4) イヌリン (特級, 半井化学) は生理食塩液に溶解し 5% 溶液とした。

5) プロベネシド (GR SIGMA CHEM. Co.) は Na 塩としたのち生理食塩液に溶解し 3% または 10% 濃度とした。

6) Sustaining A 液 (クリアランス実験用) は 10% マンニトール (特級 100 g/l)-0.9% NaCl (特級 9 g/l)-0.25% クレアチニン (10% 溶液 25 ml/l)-0.10% PAH (10% 溶液 10 ml/l)-0.0278% NY-198 (0.5% 溶液 55.7 ml/l) を調製して用いた。

7) Sustaining B 液 (stop-flow 実験用) は 15% マンニトール (特級 150 g/l)-0.9% NaCl (特級 9 g/l)-0.25% クレアチニン (10% 溶液 25 ml/l)-0.10% PAH (10% 溶液 10 ml/l)-0.0167% NY-198 (0.5% 溶液 33.3 ml/l) を調製して用いた。

3. 分析方法

1) NY-198 の bioassay 法

Escherichia coli 7437 band-culture 法にて検定した⁴⁾。

2) クレアチニンの定量

クレアチニン測定キット (クレアチニンテストワコー, 和光純薬) を用いて測定した。これはビクリン酸発色による JAFFE の方法に準じたものである。

3) PAH の定量

津田試薬発色による Bratton-Marshall 法により測定した⁵⁾。

* 大阪市福島区鷺洲 5 丁目 12 番 4 号

4) インスリンの定量

尿試料にジフェニルアミン試薬を加えて加温、発色し比色定量した⁹⁾。

5) Na⁺, K⁺ の定量

蛍光光度計 IL-943 (IL 社) による蛍光法で測定した。

4. クリアランス実験

クリアランス実験はウサギを使用して実施した。動物はソムノペンチル (sodium pentobarbital, PITMAN MOORE) 30 mg/kg B. W. 静脈内注射により麻酔し気管切開後、左側腹切開により後腹腔に入り左輸尿管を分離しカニューレを挿入し採尿した。また、右大腿動脈および静脈にカニューレを挿入して動脈より sustaining A 液を定速注入ポンプ (PERISTA PUMP, ATTO) により 0.3 ml/min/kg B. W. (NY-198 は 5 mg/h/kg B. W.) の速度で注入した。まず、priming dose としてクレアチニン 100 mg/kg B. W. (10% 溶液 1.0 ml/kg B. W.) および PAH 20 mg/kg B. W. (10% 溶液 0.2 ml/kg B. W.) を静脈内投与し引き続き sustaining A 液を 0.3 ml/min/kg B. W. の速度で注入した。最初は対照の血漿と尿を得るために NY-198 を含まない sustaining A 液を約 30 分間注入して採尿採血した。その後 NY-198 の priming dose として 10 mg/kg B. W. (0.5% 溶液 2.0 ml/kg B. W.) を静脈内投与し NY-198 を含む sustaining A 液を注入した。さらに約 30 分後尿流量がほぼ 0.3 ml/min/kg B. W. になり安定したら 5 分間隔で 4 回採尿し同時に血液も採取した。約 30 分後プロベネシド 100 mg/kg B. W. (10% 溶液 1.0 ml/kg B. W.) を静脈内投与し 20 分後再び 5 分間隔で 4 回採尿採血を行なった。血液および尿サンプルについて NY-198, クレアチニン および PAH を測定してクリアランスを検討した。

5. Stop-flow 実験

動物はビーグル犬を用い手術処置および priming dose はウサギの場合と同様に行なった。Sustaining B 液の注入速度は 0.5 ml/min/kg B. W. また NY-198 の

注入速度は 5 mg/h/kg B. W. とした。対照の血漿と尿を採取した後、sustaining B 液に NY-198 を添加し、尿流量が約 0.5 ml/min/kg B. W. になりほぼ安定してから実験を開始した。まず 3 分間隔で 2 回採尿、同時に血液も採取して free-flow クリアランスを測定した。次いで輸尿管に付けたカニューレを止血鉗子ではさみ尿流を停止させた。止血鉗子は、6 分間で解放し噴出する尿を 0.5 ml ずつ連続的に 25 本採取した。輸尿管を閉塞中に糸球体に接していた部位を知るために開放の 1 分前に インスリン 50 mg/kg B. W. (5% 溶液 1.0 ml/kg B. W.) を静脈内投与した。各尿試料につき最初にインスリンの出現したところがその部位である。尿採取 20 分後、再び free-flow クリアランスを 2 回測定した。引き続きプロベネシド 30 mg/kg B. W. (3% 溶液 1.0 ml/kg B. W.) を静脈内投与し、20 分後同じ操作を行なって、プロベネシドの影響を調べた。

血液、尿試料について NY-198, クレアチニン, PAH, Na⁺, K⁺ を測定し各々の尿中濃度 (U) 対血中濃度 (P) 比 (U/P) を求めた。NY-198, PAH, Na⁺, K⁺ は各々の濃度比をさらにクレアチニンの濃度比で割った値 (U/P)/(U/P_{Cr}) を求めこれを縦軸として stop-flow パターンを作図した。

6. 血漿蛋白結合率の測定

遠心型蛋白結合試験器 (MPS-1 型, Amicon 社製) を使用し、遠心限外濾過法により測定した。すなわち、血漿 1.0 ml を試験器にとり 2,600 rpm, 20 分間遠心分離し、得られた濾液 0.2 ml をサンプルとして NY-198 を測定した。血漿蛋白結合率は次式により算出した。

$$\text{血漿蛋白結合率(\%)} = \frac{[P_c] - [F_c]}{[P_c]} \times 100$$

P_c: 血漿中濃度, F_c: 濾液中濃度

II. 実験結果

1. ウサギによるクリアランス実験

NY-198 (unbound) のクリアランスはクレアチニンクリアランスの約 2 倍で、PAH クリアランスのほぼ 60% であった (Table 1)。さらにプロベネシド投与後の

Table 1. Clearance of NY-198 in rabbits

Rabbit no.	Urine flow rate (ml/min)	Creatinine clearance (ml/min)	PAH clearance (ml/min)	NY-198 clearance (ml/min)		C _{NY-198} /C _{Cr}	
				total	unbound	total	unbound
1	0.9±0.02 ^{a)}	7.5±0.08 ^{a)}	29.1±0.24 ^{a)}	15.3±0.36 ^{a)}	19.3±0.41 ^{a)}	2.05±0.05 ^{a)}	2.58±0.07 ^{a)}
2	1.1±0.06	6.5±0.38	22.7±1.68	10.5±0.71	11.5±0.82	1.61±0.03	1.77±0.03
3	1.3±0.04	6.2±0.11	23.9±0.39	13.5±0.41	14.3±0.49	2.16±0.03	2.28±0.04
4	1.1±0.14	6.1±0.70	20.6±2.73	11.9±1.69	13.2±1.88	1.93±0.09	2.13±0.10
Average±SEM	1.1±0.08	6.6±0.30	24.1±1.81	12.8±1.02	14.6±1.67	1.94±0.12	2.19±0.17

a) Values represent mean±SE (n=4).

Table 2. Effect of probenecid on CNY-198/Ccr in rabbits

Rabbit no.	Urine flow rate (ml/min)	Creatinine clearance (ml/min)	PAH clearance (ml/min)	NY-198 clearance (ml/min)		CNY-198/Ccr	
				total	unbound	total	unbound
1	0.7±0.04 ^{a)} *	6.3±0.22 ^{a)} *	9.5±0.26 ^{a)} *	6.7±0.34 ^{a)} *	7.8±0.33 ^{a)} *	1.06±0.02 ^{a)} *	1.22±0.01 ^{a)} *
2	0.6±0.02*	4.6±0.10*	6.8±0.23*	4.6±0.24*	4.8±0.22*	1.00±0.03*	1.06±0.03*
3	1.0±0.10*	5.2±0.36*	8.2±0.37*	5.9±0.40*	6.5±0.44*	1.13±0.01*	1.24±0.01*
4	0.8±0.04	5.2±0.20	7.3±0.06*	5.6±0.43*	6.2±0.46*	1.07±0.04*	1.18±0.04*
Average±SEM	0.8±0.08	5.3±0.37*	7.9±0.60*	5.7±0.44*	6.3±0.60*	1.07±0.03*	1.17±0.04*

a) Values represent mean±SE (n=4).

* Statistically significant at p<0.05 against the values of corresponding columns in Table 1.

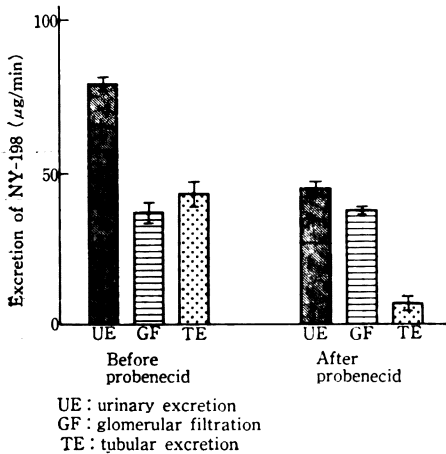


Fig. 1. Urinary excretion of NY-198 in rabbits

NY-198 (unbound) のクリアランスは投与前 14.6±1.67 (n=4) ml/min に対し投与後 6.3±0.60 (n=4) ml/min と約 1/2 に低下し、クレアチニンクリアランスとの比も投与前 2.19±0.17 (n=4) に対し投与後 1.17±0.04 (n=4) と約 1/2 に低下した (Tables 1, 2)。NY-198 (unbound) の血漿中濃度および GFR より算出した NY-198 の糸球体濾過量 (GF) は、尿中排泄量 (UE) の約 1/2 であった。また、尿中排泄量 (UE) と

糸球体濾過量 (GF) との差である尿細管分泌量 (TE) は、ほぼ糸球体濾過量 (GF) と同じ値を示した。この尿細管分泌量は、プロベネシド投与により約 1/6 に減少した (Fig. 1)。

したがって、NY-198 は糸球体濾過と尿細管分泌の両方によって排泄されるものと思われた。また NY-198 の尿細管分泌はプロベネシドにより抑制されたことから近位尿細管からの分泌であると思われる。この時の NY-198 血中濃度はプロベネシド投与によりわずかに上昇し蛋白結合率はわずかに低下したが、いずれも大きな差ではなかった (Tables 3, 4)。

2. ビーグル犬による stop-flow 実験

尿細管各部位のマーカーとして近位尿細管部位には PAH を、遠位尿細管部位には Na⁺ を測定した。また、イヌリンの出現した部位は尿流停止中に糸球体に接していたものである。NY-198 の stop-flow パターンは遠位尿細管における再吸収を示していた。この再吸収はプロベネシド投与によって影響を受けなかった (Fig. 2)。この時の NY-198 (unbound) のクリアランスはプロベネシド投与前が 11.8±0.37 (n=3) ml/min、投与後が 11.8±0.32 (n=3) ml/min で差はなかった。また NY-198 (unbound) のクリアランスはクレアチニンクリアランスの約 0.7 倍であり尿細管分泌はないことが示唆

Table 3. Concentrations of total and unbound NY-198 in plasma of rabbits^{a)}

Rabbit no.	Plasma NY-198 (µg/ml)		% binding
	total	unbound	
1	5.06±0.11 ^{b)}	4.02±0.06 ^{b)}	20.6±2.8 ^{b)}
2	7.04±0.00	6.44±0.06	8.6±0.8
3	6.05±0.00	5.72±0.11	5.5±1.9
4	7.04±0.22	6.38±0.22	9.4±0.3
Average±SEM	6.30±0.47	5.64±0.56	11.0±3.3

a) A 10% mannitol-0.9% NaCl-0.25% creatinine-0.1% PAH-NY-198 solution was intravenously infused at 0.3ml/min/kg B.W. The NY-198 infusion rate was 5.0mg/h/kg B.W.

b) Values represent mean±SE (n=2).

Table 4. Effect of probenecid on plasma concentration of NY-198 in rabbits^{a)}

Rabbit no.	Plasma NY-198 ($\mu\text{g/ml}$)		% binding
	total	unbound	
1	6.82 \pm 0.33 ^{b)*}	5.89 \pm 0.17 ^{b)*}	13.7 \pm 1.8 ^{b)}
2	8.42 \pm 0.39	7.98 \pm 0.28 [*]	5.2 \pm 1.1
3	8.42 \pm 0.17 [*]	7.65 \pm 0.17 [*]	9.2 \pm 0.2
4	8.03 \pm 0.33	7.32 \pm 0.28	8.9 \pm 0.3
Average \pm SEM	7.92 \pm 0.38 [*]	7.21 \pm 0.46	9.2 \pm 1.7

a) A 10% mannitol-0.9% NaCl-0.25% creatinine-0.1% PAH-NY-198 solution was intravenously infused at 0.3 ml/min/kg B.W.

The NY-198 infusion rate was 5.0 mg/h/kg B.W.

b) Values represent mean \pm SE (n=2).

* Statistically significant at p<0.05 against the values of corresponding columns in Table 3.

Table 5. Clearance of NY-198 in beagles

Dog no.	Urine flow rate (ml/min)	Creatinine clearance (ml/min)	PAH clearance (ml/min)	NY-198 clearance (ml/min)		C _{NY-198} /C _{cr}	
				total	unbound	total	unbound
1	3.5 \pm 0.55 ^{a)}	17.2 \pm 0.44 ^{a)}	37.7 \pm 1.29 ^{a)}	11.2 \pm 0.77 ^{a)}	12.4 \pm 0.79 ^{a)}	0.65 \pm 0.03 ^{a)}	0.72 \pm 0.03 ^{a)}
2	3.7 \pm 0.11	16.3 \pm 0.52	33.3 \pm 2.06	11.1 \pm 0.35	11.8 \pm 0.36	0.68 \pm 0.01	0.72 \pm 0.01
3	3.4 \pm 0.07	14.8 \pm 0.16	27.5 \pm 0.83	10.1 \pm 0.13	11.2 \pm 0.17	0.68 \pm 0.01	0.76 \pm 0.02
Average \pm SEM	3.5 \pm 0.10	16.1 \pm 0.71	32.8 \pm 2.98	10.8 \pm 0.37	11.8 \pm 0.37	0.67 \pm 0.01	0.73 \pm 0.01

a) Values represent mean \pm SE (n=4).

Table 6. Effect of probenecid on C_{NY-198}/C_{cr} in beagles

Dog no.	Urine flow rate (ml/min)	Creatinine clearance (ml/min)	PAH clearance (ml/min)	NY-198 clearance (ml/min)		C _{NY-198} /C _{cr}	
				total	unbound	total	unbound
1	4.6 \pm 0.34 ^{a)}	13.4 \pm 0.49 ^{a)*}	13.6 \pm 0.24 ^{a)*}	10.2 \pm 0.69 ^{a)}	11.6 \pm 0.84 ^{a)}	0.76 \pm 0.03 ^{a)}	0.86 \pm 0.04 ^{a)*}
2	4.5 \pm 0.31	16.1 \pm 0.50	15.8 \pm 0.43 [*]	10.6 \pm 0.35	11.3 \pm 0.37	0.66 \pm 0.01	0.70 \pm 0.01
3	5.1 \pm 0.18 [*]	16.0 \pm 0.34 [*]	15.6 \pm 0.52 [*]	11.5 \pm 0.09 [*]	12.4 \pm 0.17 [*]	0.72 \pm 0.02	0.78 \pm 0.02
Average \pm SEM	4.7 \pm 0.18 [*]	15.2 \pm 0.86	15.0 \pm 0.71 [*]	10.8 \pm 0.39	11.8 \pm 0.32	0.71 \pm 0.03	0.78 \pm 0.05

a) Values represent mean \pm SE (n=4).

* Statistically significant at p<0.05 against the values of corresponding columns in Table 5.

Table 7. Concentrations of total and unbound NY-198 in plasma of beagles^{a)}

Dog no.	Plasma NY-198 ($\mu\text{g/ml}$)		% binding
	total	unbound	
1	6.70 \pm 0.18 ^{b)}	6.09 \pm 0.13 ^{b)}	9.1 \pm 1.0 ^{b)}
2	8.03 \pm 0.17	7.55 \pm 0.15	5.9 \pm 0.4
3	7.85 \pm 0.13	7.08 \pm 0.07	9.8 \pm 0.7
Average \pm SEM	7.53 \pm 0.42	6.91 \pm 0.43	8.3 \pm 1.2

a) A 15% mannitol-0.9% NaCl-0.25% creatinine-0.1% PAH-NY-198 solution was intravenously infused at 0.5 ml/min/kg B.W.

The NY 198 infusion rate was 5.0 mg/h/kg B.W.

b) Values represent mean \pm SE (n=3).

Table 8. Effect of probenecid on plasma concentration of NY-198 in beagles^{a)}

Dog no.	Plasma NY-198 ($\mu\text{g/ml}$)		% binding
	total	unbound	
1	8.51 \pm 0.13 ^{b)*}	7.55 \pm 0.22 ^{b)*}	11.2 \pm 1.3 ^{b)}
2	8.40 \pm 0.04	7.81 \pm 0.00	7.0 \pm 0.4
3	8.40 \pm 0.32	7.59 \pm 0.23	9.5 \pm 2.1
Average \pm SEM	8.44 \pm 0.04	7.65 \pm 0.08	9.2 \pm 1.2

a) A 15% mannitol-0.9% NaCl-0.25% creatinine-0.1% PAH-NY-198 solution was intravenously infused at 0.5ml/min/kg B.W. The NY-198 infusion rate was 5.0mg/h/kg B.W.

b) Values represent mean \pm SE (n=3).

* Statistically significant at $p < 0.05$ against the values of corresponding columns in Table 7.

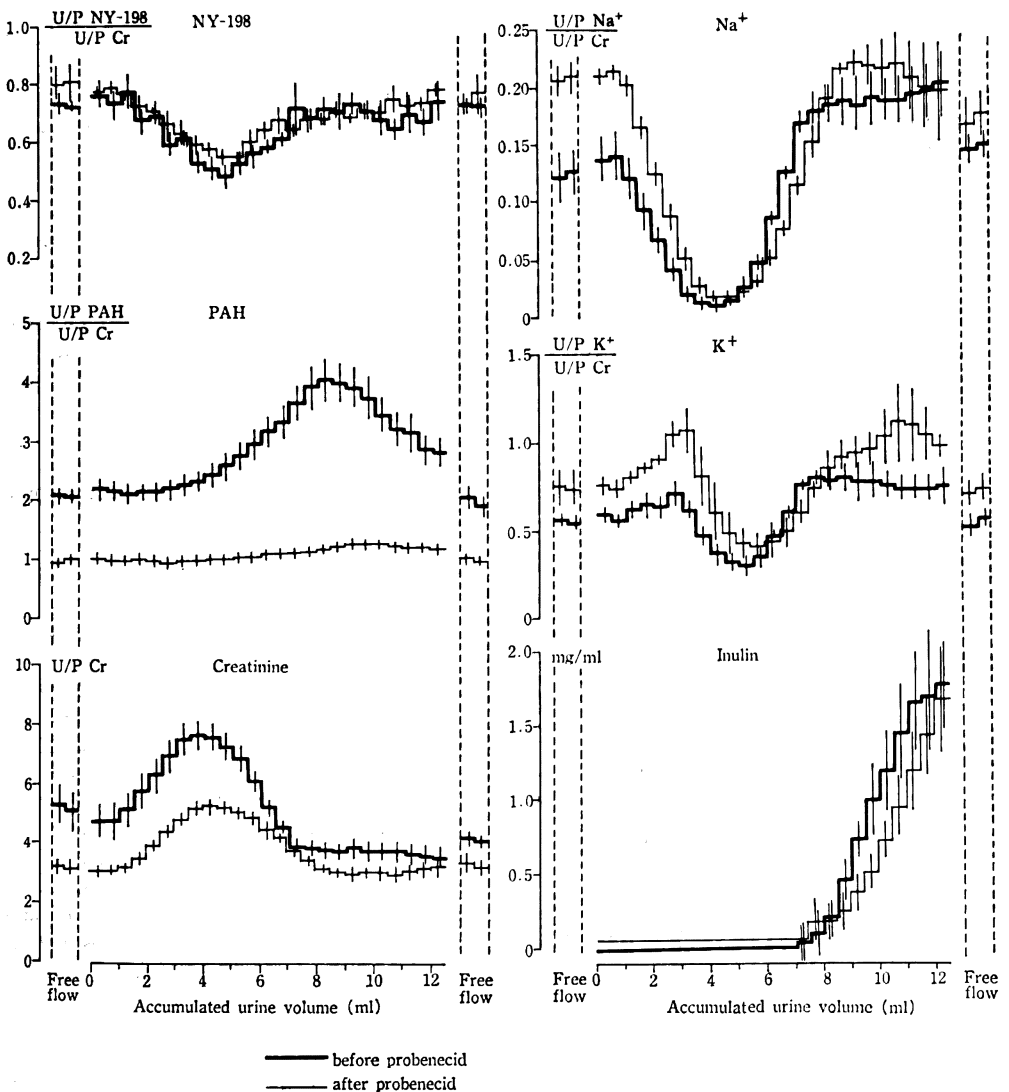


Fig. 2. Stop-flow pattern of NY-198 in beagles

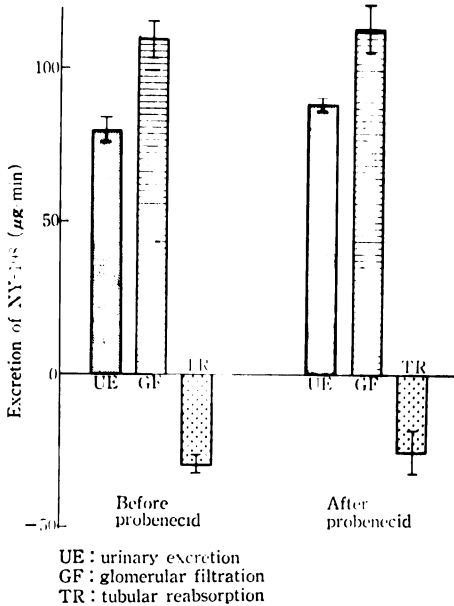


Fig. 3. Urinary excretion of NY-198 in beagles

された (Tables 5, 6)。また NY-198 (unbound) 血漿中濃度と GFR から算出した糸球体濾過量 (GF) は、尿中排泄量 (UE) よりも多く、尿細管において再吸収 (TR) されることが明らかになった (Fig. 3)。NY-198 の血中濃度、蛋白結合率はプロベネシド投与前後で差はなかった (Tables 7, 8)。

III. 考 察

NY-198 は他の合成抗菌剤であるエノキサシン^{7,9)} およびオフロキサシン^{9,10)} と同様にラット²⁾、イス²⁾ およびサル³⁾ でそれぞれ 76, 64, および 63% と高い尿中排泄率を示している。その際の NY-198 排泄機序はビーグル犬では糸球体濾過によるものであった。エノキサシンも stop-flow analysis および腎クリアランス法により、ビーグル犬では尿細管分泌はなく糸球体濾過がその主な排泄機序であることが示されている⁹⁾。イスでの血中蛋白結合率もエノキサシン 34%, NY-198 20~25%, 血中半減期がそれぞれ 5.8 h および 6~7 h と大きな違いはない⁷⁾。ウサギでは NY-198 は著しい尿細管分泌を示した。

一般にウサギはイスで尿細管分泌がない化合物でも、著しい分泌を行なうことが多い¹¹⁻¹⁵⁾。今回 NY-198 にみられた腎排泄に関する種差もこの範疇のものと思われる。要約すると NY-198 は他の多くの抗生物質および抗菌剤と同様、イスでは主として糸球体濾過により、またウサギでは糸球体濾過と尿細管分泌の両方により尿中に排泄される。

(謝辞) 本実験にご協力いただいた吉田 正, 木村靖雄, 中野雅夫の諸氏に深謝いたします。

(実験期間: 1986年10月~1987年10月)

文 献

- 1) 桶崎英一, 大道光一, 小池祥二, 高橋慶衛, 牧野栄一: NY-198 の細菌学的評価 —*In vitro* および *in vivo* 抗菌作用—. *Chemotherapy* 36 (S-2): 99~111, 1988
- 2) 永田 治, 山口健久, 山口俊明, 桶崎英一, 寺崎哲也, 辻 彰: NY-198 の体内動態 $N-^{14}C$ -NY-198 によるラット. イスにおける吸収, 分布, 排泄—. *Chemotherapy* 36 (S-2): 151~173, 1988
- 3) 永田 治, 山田健久, 高橋和余, 桶崎英一, 柳田知可, 中西秀樹: NY-198 の体内動態 III—HPLC 法によるサルにおける吸収, 代謝, 排泄—. *Chemotherapy* 36 (S-2): 144~150, 1988
- 4) 木村靖雄, 土肥正善, 吉田 正: 抗生剤の微量定量法 —培培養法の応用—. *Chemotherapy* 25: 449~450, 1977
- 5) SMITH, H W FINKELSTEIN N ALIMINOSA L CRAWFORD B and GRABER M: The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. *J Clin Invest* 24: 388~404, 1945
- 6) HARRISON, H E: A modification of the diphenylamine method for determination of inulin. *Proc Soc Exp Biol Med* 49: 111~114, 1942
- 7) 中村信一, 黒部暢之, 柏本茂樹, 大植富夫, 高瀬善行, 清水富尚: AT-2266 の実験動物における吸収分布排泄および代謝. *Chemotherapy* 32 (S-3): 86~93, 1984
- 8) 武山邦彦, 湊 久夫, 黒部暢之, 細木 和, 門河敏明, 山本研二郎: AT-2266 の腎排泄機序. *Chemotherapy* 32 (S-3): 154~157, 1984
- 9) 津村光義, 佐藤敬喜, 采 孟, 立沢晴男: DL-8280 の体内動態, 第1報 Bioassay 法と HPLC 法によるイスとサルにおける吸収排泄の比較. *Chemotherapy* 32 (S-1): 1179~1184, 1984
- 10) 岡崎 治, 倉田忠司, 橋本浩一, 須藤賢一, 津村光義, 立沢晴男: DL-8280 の体内動態, 第2報 ^{14}C -DL-8280 の各種動物における吸収分布排泄. *Chemotherapy* 32 (S-1): 1185~1202, 1984
- 11) SHIMADA, J YAMAJI T MIYAHARA T UEDA Y KAWABATA T SUGENO K YOSHIDA T and NAKAMURA M: Renal disposition of moxalactam in experimental animals as revealed by stop-flow analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 23: 8~14, 1983
- 12) NAKAMURA, M SUGENO K KONAKA R YAMADA H and YOSHIDA T: Renal excretion of R- and S-epimers of moxalactam in dogs. *J Pharm Sci* 71: 1188~1189, 1982

- 13) 中村益久, 川畑友二: Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) のイヌおよびウサギでの腎排泄機序。Chemotherapy 35 (S-1) : 199~206, 1987
- 14) 村川武雄, 中本昭治, 西田 実: 実験動物における FK 749 の腎排泄機序について。Chemotherapy 28 : 1266, 1980
- 15) YAMAZAKI, I SHIRAKAWA Y and FUGONO T : Comparison of the renal excretory mechanisms of cefmenoxime and other cephalosporins : Effect of *para*-aminohippurate on renal clearance and intrarenal distribution of cephalosporins in rabbits. J Antibiotics 34 : 1476~1485, 1981

MECHANISM OF RENAL EXCRETION OF NY-198, A NEW PYRIDONECARBOXYLIC ACID ANTIMICROBIAL AGENT, IN RABBITS AND DOGS

MASUHISA NAKAMURA, TOMOJI KAWABATA and TAKAKO ITOH
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.
5-12-4 Sagisu, Fukushima-ku, Osaka 553, Japan

We studied the mechanism of renal excretion of NY-198 in rabbits by renal clearance methods and in beagles by stop-flow analysis. In rabbits, renal clearance of NY-198 was approximately 2.2-fold that of creatinine, which corresponded to 60% of that of PAH (*p*-aminohippuric acid). With administration of probenecid, the clearance ratio was reduced by 1.1. This observation suggests that NY-198 secretion occurs in the proximal portion of the renal tubules. In dogs, the stop-flow pattern of NY-198 showed no peak corresponding to the PAH location but did show a trough at the distal portion of the tubules. These results indicate that there is reabsorption but no secretion of NY-198 in canine renal tubules. Thus, renal excretion of NY-198 differed with the animal species.