

NY-198の *in vivo* 抗菌作用

三和秀明・中清水弘・堀賢司・松田早人・松浦真三

塩野義製薬株式会社 研究所

新規に合成されたピリドンカルボン酸系合成抗菌薬 NY-198の *in vivo* 抗菌作用について、同系統の抗菌薬である norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX) および enoxacin (ENX) を対照薬として検討した。

マウス腹腔内感染では、グラム陽性菌感染に対し NY-198の治療効果は OFLX とほぼ同程度で、NFLX および ENX より明らかに優れた成績を示した。Methicillin 耐性 *Staphylococcus aureus* に対しても NY-198は感受性株と同様に強い *in vivo* 抗菌活性を示した。しかし、*Streptococcus* 属感染に対する NY-198の治療効果は対照薬と同様必ずしも強調される成績ではなかった。一方、*Pseudomonas aeruginosa* を含めたグラム陰性菌感染に対する NY-198の ED₅₀は0.38~7.38mg/kgを示し、OFLX と近似した成績であったが、NFLX および ENX に比べ優れていた。

Proteus mirabilis SR434および *P. aeruginosa* SR24を感染菌としたマウスまたはラット尿路感染ならびに *Klebsiella pneumoniae* B-54を感染菌としたマウス呼吸器感染に対し NY-198はいずれの感染モデルにおいても腹腔内感染と同様 NFLX および ENX より優れた治療効果を示し、OFLX とほぼ同程度の成績であった。

マウスにおける体内動態の成績から NY-198は血漿中濃度の AUC, 肺内濃度ならびに尿中回収率において OFLX, NFLX よりも優れていた。

本感染実験に用いた菌株に対する NY-198の *in vitro* 抗菌活性は OFLX および NFLX に比べ若干劣る成績であった。それにもかかわらず、NY-198の治療効果はマウスにおける優れた体内動態を反映して、NFLX に比べ明らかに優れ、OFLX とほぼ同程度の成績を示した。

NY-198 [(±)-1-ethyl-6, 8-difluoro-1, 4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid hydrochloride] は北陸製薬株式会社中央研究所で合成された新ピリドンカルボン酸系合成抗菌薬で、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して強い *in vitro* 抗菌活性^{1,2)}、ならびに優れた経口吸収性³⁾を有することが知られている。今回、我々はマウスを用いた全身感染およびマウス、ラットを用いた局所感染に対する NY-198の *in vivo* 抗菌作用について検討を行なったので報告する。

I 実験材料および方法

1. 使用動物：腹腔内感染ならびに呼吸器感染には Slc : ICR 系雌性マウス, 5週齢, 体重19~23g, 尿路感染には Jcl : ICR 系雌性マウス, 5週齢, 体重17~21g ならびに Slc : SD 系雌性ラット, 6週齢, 体重140~160g を用いた。また、体内動態の検討には Jcl : ICR 系雄性マウス, 6週齢, 体重25~29g を用いた。

2. 試験薬：NY-198 (Lot No. ZB690, 北陸製薬),

norfloxacin (NFLX, 杏林製薬), ofloxacin (OFLX, 第一製薬) ならびに enoxacin (ENX, 大日本製薬) を力価濃度で用い、*in vivo* 試験に際しては5%アラビアゴム (片山化学工業) に懸濁した。

3. 使用菌株：当研究所保存のグラム陽性菌5菌株7菌株およびグラム陰性菌7菌株7菌株を用いた。感染実験に際しては、-80°Cに凍結保存したこれらの菌液を温浴中で速やかに融解し、それぞれの毒力に応じてハート・インフュージョン・ブイヨン (HIB, 栄研) で適宜希釈して実験に供した。

4. MICの測定：日本化学療法学会標準法⁴⁾に準じ、感受性測定用寒天培地 (ニッスイ) を用いた寒天平板希釈法で求めた。

5. 感染および治療試験

1) 腹腔内感染：*Streptococcus pyogenes* C-203, *Streptococcus pneumoniae* Type I ならびに *Klebsiella pneumoniae* B-54は HIB に、その他の菌株は5%ムチン (ICN Pharmaceuticals Inc.) に懸濁し、それらの0.5mlまたは1mlを腹腔内に接種した。薬物による治

療は、菌接種1および5時間後の2回とし経口投与によって行なった。1群8匹のマウスを使用し、1~2回実験を繰り返して感染7日後の生存率より Probit 法によって50%有効量 (ED_{50}) ならびに信頼限界 (95%) を求め、1回当たりの投与量で示した。一方、*Escherichia coli* EC-14感染については経口投与と平行して皮下投与による治療試験を行ない、(皮下投与時の ED_{50} 値/経口投与時の ED_{50} 値) $\times 100$ を求め、便宜上、経口効率 (oral efficiency index : OEI) と名付けて経口吸収性を推定するための指標とした。なお、この場合に限り薬物の投与は菌接種1時間後1回とし、皮下投与では、NY-198は滅菌精製水、その他の薬物はごく少量の0.1N NaOH 液に溶解して行なった。

2) 尿路感染: *Proteus mirabilis* SR434あるいは *Pseudomonas aeruginosa* SR24を用い、既に報告した方法に従って感染を行なった。即ち、マウス尿路感染⁵⁾では一夜給水を制限したマウスに強制排尿を行なったのち麻酔し、*P. mirabilis* 菌液0.125ml (2×10^3 CFU/mouse) を経尿道的に膀胱内に接種した。接種後直ちに外尿道口を小型クリップで4時間閉鎖した。一方、ラット尿路感染⁶⁾では一夜給水を制限したラットを麻酔した後、下腹部を開腹し膀胱を露出した。ついで膀胱の頂点を切開したのち、*P. mirabilis* (1×10^7 CFU/ml) あるいは *P. aeruginosa* (1×10^8 CFU/ml) の菌液に約2時間浸した Cutina LE (Henkel International GmbH) のディスクを挿入し、外側から軽く膀胱を圧してディスクを潰してから元の位置に膀胱をもどした後、腹部の傷口をミヘル針で縫合した。

いずれの感染動物でも、薬物は菌接種6時間後に経口投与し、以後朝夕2回、3日間治療を継続した。感染4日後に両腎を摘出し、HIBを加えてホモジナイズした後、3%寒天加ドリガルスキー改良培地(BTB, 栄研)による定量培養を行ない、腎重量1g当りの生菌数を求めた。1群5~7匹の動物を用い、2回実験を繰り返して腎内生菌数が 10^4 CFU/g以下の場合に有効と判定し、各投与量群における有効率から Logit 法⁷⁾により ED_{50} ならびに信頼限界 (95%) を算出し、1回当たりの投与量で示した。

3) 呼吸器感染: 感染菌として *K. pneumoniae* B-54を用い、既に報告した方法⁸⁾に従って感染を行なった。その概略を述べると、Tryptosoy broth (栄研) で一夜培養した本菌を遠心洗浄後、M/15リン酸緩衝液 (pH 7.0) で $1 \sim 2 \times 10^8$ CFU/ml の濃度に調製し、この菌液を噴霧感染装置内のマウスに10分間噴霧感染させた。治療は感染20時間後より開始し、朝夕2回、3日間継続した。1群5~10匹のマウスを用い、2回実験を繰り返して感染6日目のマウス生存率から Probit 法によって

ED_{50} ならびに信頼限界 (95%) を求め、1回当たりの投与量で示した。

6. 体内動態測定: 前日よりグルコース・アミノ酸混液 [Glucose 25g, Casamino acid 2.5g, ポボン液 (塩野義製薬) 0.2ml, 水100ml] のみで飼育したマウスを用いた。NY-198は滅菌精製水、その他の薬物は適量の0.1N NaOH 液で溶解して各々40mg/kgを経口投与した。試料の採取は薬物投与後15, 30, 60, 120および180分を実施した。マウスは各採取時間毎に1群4匹を用意し、頸椎脱臼により屠殺した。屠殺後、直ちにヘパリン処理を行なった注射器で心臓より採血し、3000rpm, 15分遠心で血漿成分を分離した。採血終了後のマウスより肺ならびに腎を採取し、各臓器に1mlの滅菌精製水を加えポリトロン (キネマチカ社製, スイス) でホモジナイズした後、3000rpm, 15分遠心し、上清を試料とした。採尿する群については1匹ずつステンレス網を敷いた採尿容器に入れた。尿については、各容器内の自然尿に180分で屠殺したマウスより切除した膀胱を入れ、更に滅菌精製水20mlを加え容器をよく攪拌し尿試料とした。

試料中の薬物濃度は、帯培養法 (Band Culture Assay) ⁹⁾ による Bioassay で行なった。試験菌には *E. coli* 7437を、試験培地にはトリプトソイ寒天培地 (栄研) またはハートインヒュージョン寒天培地 (ニッスイ) を2倍希釈した処方で使用した。測定用標準液は滅菌精製水またはマウス血漿で調整し、得られた標準検量線回帰式より薬物濃度を算出した。

II 実験成績

1. 経口効率の検討

E. coli EC-14によるマウス腹腔内感染を用いて NY-198の経口効率を検討し、その成績を Table 1 に示した。NY-198を含めいずれの抗菌薬も経口投与に比べ皮下投与でより優れた治療効果を示した。皮下投与時の治療効果は $NFLX \geq OFLX \geq NY-198 \geq ENX$ の順に、経口投与では $OFLX \approx NY-198 > ENX > NFLX$ の順に優れた成績であり、両者は必ずしも並行しなかった。皮下投与および経口投与の ED_{50} 値より経口効率 (OEI) を求めると、NY-198は44.0%と最も大きい値を示し、ついで OFLX (34.1%), ENX (27.2%) の順に優れた経口効率を示した。NFLX は6.1%で、他の3抗菌薬に比べかなり劣った成績であった。

2. 腹腔内感染に対する治療効果

グラム陽性菌7株およびグラム陰性菌7株による腹腔内感染に対する NY-198の ED_{50} 値を 10^6 CFU/ml 接種時の MIC 値と一括して Table 2 および Table 3 に示した。

Table 1. Oral efficiency index of NY-198 and reference compounds in experimental intraperitoneal infection in mice

Compound	ED ₅₀ (mg/kg)		OEI (%)
	S. C.	P. O.	
NY-198	0.40	0.91	44.0
NFLX	0.26	4.24	6.1
OFLX	0.30	0.88	34.1
ENX	0.61	2.24	27.2

Mice were infected intraperitoneally with *E. coli* EC-14 (1×10^8 CFU/mouse) in 5% mucin. Compounds were administered orally or subcutaneously 1 h after infection. OEI were calculated by the following formula.

$$\text{OEI} = \frac{\text{S. C. ED}_{50}}{\text{P. O. ED}_{50}} \times 100$$

1) グラム陽性菌感染に対する効果

Staphylococcus aureus 感染では各種抗菌薬に感受性な Smith, ならびに methicillin に中等度耐性な SR2030, 高度耐性な SR3637 の 3 株を用いて検討した結果, NY-198 の ED₅₀ は 4.61~14.0mg/kg で OFLX の 5.12~16.5mg/kg と同程度であり, NFLX の 13.0~113mg/kg および ENX の 9.22~43.0mg/kg に比べ明らかに優れた治療成績を示した。なお, MRSA 感染に対する各薬物の治療効果が Smith 感染に比べて劣るのは, *in vitro* 抗菌力が低下していること, ならびに Smith 株に比べて毒力が弱く感染に際して高菌量接種を必要としたためと考えられる。また, *Staphylococcus epidermidis* SR4266 感染においては, NY-198 の ED₅₀ は 15.4mg/kg で, その効果は OFLX, ENX とほぼ同程度であったが, NFLX に比べ約 10 倍と遥かに優れた成績であった。一方, *S. pyogenes* C-203, *S. pneumoniae* Type I ならびに *S. faecalis* SR700 の *Streptococcus* 属感染における各薬物の治療効果は, *Staphylococcus* 属に比べ著しく低下し, 特に *S. pneumoniae* 感染に対してはいずれの試験薬も >100mg/kg の ED₅₀ を示し, 有効性は認められなかった。*S. pyogenes* ならびに *S. faecalis* 感染に対する NY-198 の ED₅₀ は 48.0~97.9mg/kg であり, その効果は NFLX および ENX に比べ優れていたが, OFLX より劣っていた。

2) グラム陰性菌感染に対する効果

P. aeruginosa SR24 を除いた感染系に対して NY-198 は 0.38~2.97mg/kg と優れた ED₅₀ を示し, NFLX の 1.22~11.3mg/kg および ENX の 0.92~5.96mg/kg に比べ明らかに優れた治療効果を示した。しかし, NY-198 の ED₅₀ は OFLX の 0.29~1.95mg/kg とはほぼ同等の治療

成績であった。一方, *P. aeruginosa* SR24 感染に対する NY-198 の効果は対照薬と同様他のグラム陰性菌感染に比べ劣ったが, 7.38mg/kg の ED₅₀ を示し, この値は OFLX の 6.49mg/kg, ENX の 9.86mg/kg, NFLX の 12.4mg/kg と大差ない成績であった。

3. 局所感染に対する治療効果

マウスおよびラットを用いた尿路感染ならびにマウスを用いた呼吸器感染に対する NY-198 の治療効果を検討し, その成績を一括して Table 4 に示した。

1) 尿路感染に対する効果

ラット尿路感染においては感染菌として *P. aeruginosa* SR24 および *P. mirabilis* SR434 を用いて治療効果を検討した結果, *P. aeruginosa* 感染では NY-198 の ED₅₀ は 0.10mg/kg を示し, OFLX の 0.26mg/kg に比べ約 3 倍, ENX の 0.51mg/kg に比べ約 5 倍, NFLX の 1.81mg/kg に比べ約 18 倍と明らかに優れた成績を示した。また, *P. mirabilis* 感染においては NY-198 は 0.18mg/kg の ED₅₀ を示し, ENX, NFLX に比べ 5~7 倍と明らかに優れた治療効果を示し, OFLX と同等の効果を認めた。

一方, *P. mirabilis* SR434 によるマウス尿路感染における NY-198, NFLX, OFLX および ENX の ED₅₀ は各々 2.04, 4.94, 1.26 および 7.12mg/kg であり, NY-198 の治療効果は OFLX と同等もしくは数値的に若干劣るものの, NFLX, ENX に比べ 2~3 倍と明らかに優れた成績であった。

2) 呼吸器感染に対する効果

K. pneumoniae B-54 を感染菌としたマウス呼吸器感染モデルで治療効果を検討した結果, NY-198 は 1.73mg/kg の ED₅₀ を示し, ENX の 5.48mg/kg, NFLX の 16.2mg/kg に比べそれぞれ約 3 倍および 9 倍と明らかに優れ, OFLX の 1.47mg/kg とほぼ同等の治療効果であった。これら局所感染モデルに対する NY-198 の治療効果は腹腔内感染モデル同様 *in vitro* 抗菌活性に比べ優れた成績であった。

4. マウス体内動態

NY-198 40mg/kg 経口投与後の血漿中, 腎内および肺内濃度推移ならびに尿中回収率を測定し, 対照薬の成績とともに Table 5 に示した。NY-198 の血漿中濃度は 15 分に 5.72μg/ml と peak 値を示し, また, 投与後 180 分までの台形法によって求めた AUC の値は 8.5μg・h/ml であった。Peak 値では OFLX の 6.19μg/ml に劣るものの AUC においては ENX の 6.2μg・h/ml, OFLX の 5.0μg・h/ml に比較しても最も大きい値を示した。なお, NFLX は比較した 4 抗菌薬の中では, peak 値 1.14μg/ml, AUC 1.5μg・h/ml といずれも低い値であったが, 血中半減期は 1.73 時間と最長であった。一方, NY-198 で

Table 2. Therapeutic efficacy of NY-198 and reference compounds against experimental intraperitoneal infections with Gram-positive bacteria in mice

Organism (Challenge dose)	Compound	ED ₅₀ (mg/kg/dose)	95% confidence limits	MIC (μ g/ml)
<i>S. aureus</i> Smith (4×10^8 CFU/mouse)	NY-198	4.61	(3.37 – 6.25)	0.39
	NFLX	13.0	(9.51 – 17.7)	0.39
	OFLX	5.12	(3.73 – 7.19)	0.39
	ENX	9.22	(6.74 – 12.5)	0.39
<i>S. aureus</i> SR2030 ^{a)} (2×10^7 CFU/mouse)	NY-198	9.22	(6.74 – 12.5)	0.78
	NFLX	15.2	(9.42 – 23.0)	1.56
	OFLX	6.55	(4.48 – 9.74)	0.39
	ENX	14.2	(9.85 – 21.1)	1.56
<i>S. aureus</i> SR3637 ^{a)} (1×10^7 CFU/mouse)	NY-198	14.0	(12.4 – 15.6)	1.56
	NFLX	113	(82.2 – 155)	1.56
	OFLX	16.5	(11.7 – 18.8)	0.78
	ENX	43.0	(30.8 – 64.8)	1.56
<i>S. epidermidis</i> SR4266 (1×10^8 CFU/mouse)	NY-198	15.4	(13.5 – 17.6)	0.78
	NFLX	161	(123 – 243)	0.78
	OFLX	16.8	(12.2 – 22.6)	0.39
	ENX	21.6	(16.0 – 31.2)	0.78
<i>S. pyogenes</i> C-203 ^{b)} (1×10^2 CFU/mouse)	NY-198	97.9	(85.3 – 116)	3.13
	NFLX	>500	(–)	1.56
	OFLX	41.0	(30.5 – 49.6)	0.78
	ENX	>500	(–)	6.25
<i>S. pneumoniae</i> Type I ^{b)} (1×10^3 CFU/mouse)	NY-198	161	(105 – 240)	3.13
	NFLX	>500	(–)	1.56
	OFLX	146	(57.9 – 273)	0.78
	ENX	>500	(–)	3.13
<i>S. faecalis</i> SR700 (2×10^7 CFU/mouse)	NY-198	48.0	(22.9 – 87.9)	6.25
	NFLX	200	(112 – 427)	6.25
	OFLX	14.7	(7.46 – 27.2)	3.13
	ENX	159	(83.4 – 540)	25

Mice were infected intraperitoneally with the test organism in 5% mucin.

Compounds were administered orally 1 h and 5 h after infection.

MICs were assayed by agar dilution method with one loopful of 10^6 CFU/ml.

^{a)} : methicillin-resistant strain

^{b)} : without mucin

は1.32時間であり、ENXの1.28時間と同程度であったが、OFLXの1.04時間より若干長い成績であった。投与後180分までの尿中への排泄では、NY-198は投与量の24.3%が活性体として回収され、ENXの31.9%につぐ値を示した。なお、OFLXは19.3%、NFLXは9.0%であった。NY-198の腎内濃度は15分に33.2 μ g/gのpeak値を示し、また、肺内濃度においては30分に27.5 μ g/gのpeak値が得られた。この成績はOFLXの腎内濃度の15

分値(40.6 μ g/g)を除けば対照薬のいずれよりも優れた値であった。また、各抗菌薬の腎および肺への組織移行性を比較するために投与後15分での対血漿中濃度比を求めFig. 1に示した。腎内濃度の対血漿中濃度比は、NY-198 : 5.8, NFLX : 5.7, OFLX : 6.6, ENX : 5.9, また、肺内濃度の対血漿中濃度比は、NY-198 : 3.7, NFLX : 2.7, OFLX : 3.4, ENX : 3.5の値が得られ、各抗菌薬における組織内濃度には違いがあるものの、

Table 3. Therapeutic efficacy of NY-198 and reference compounds against experimental intraperitoneal infections with Gram-negative bacteria in mice

Organism (Challenge dose)	Compound	ED ₅₀ (mg/kg/dose)	95% confidence limits	MIC (μg/ml)
<i>E. coli</i> EC-14 (1×10 ⁵ CFU/mouse)	NY-198	0.54	(0.39 - 0.81)	0.2
	NFLX	2.60	(1.90 - 3.55)	0.2
	OFLX	0.60	(0.44 - 0.81)	0.1
	ENX	0.92	(0.67 - 1.25)	0.2
<i>K. pneumoniae</i> B-54 ^{b)} (7×10 ⁴ CFU/mouse)	NY-198	2.97	(2.06 - 4.29)	0.1
	NFLX	11.3	(7.58 - 20.4)	0.1
	OFLX	1.95	(1.43 - 2.66)	0.1
	ENX	5.96	(4.42 - 8.11)	0.2
<i>P. mirabilis</i> SR434 (1×10 ⁶ CFU/mouse)	NY-198	1.29	(1.08 - 1.55)	0.78
	NFLX	2.60	(2.12 - 3.18)	0.2
	OFLX	1.15	(0.93 - 1.67)	0.39
	ENX	4.61	(3.70 - 6.69)	1.56
<i>P. vulgaris</i> CN-329 (4×10 ⁵ CFU/mouse)	NY-198	0.79	(0.59 - 1.08)	0.78
	NFLX	4.78	(3.92 - 5.75)	0.39
	OFLX	1.05	(0.77 - 1.41)	0.2
	ENX	5.76	(4.63 - 8.36)	0.78
<i>E. cloacae</i> SR113 (4×10 ⁶ CFU/mouse)	NY-198	1.77	(1.43 - 2.16)	0.2
	NFLX	4.56	(3.16 - 6.60)	0.1
	OFLX	1.49	(1.10 - 2.03)	0.1
	ENX	4.56	(3.16 - 6.60)	0.2
<i>H. influenzae</i> 88562 (3×10 ⁶ CFU/mouse)	NY-198	0.38	(0.29 - 0.52)	0.1
	NFLX	2.22	(1.79 - 2.77)	0.05
	OFLX	0.29	(0.23 - 0.38)	0.05
	ENX	0.99	(0.71 - 1.45)	0.1
<i>P. aeruginosa</i> SR24 (2×10 ⁴ CFU/mouse)	NY-198	7.38	(5.39 - 10.0)	1.56
	NFLX	12.4	(8.98 - 17.1)	1.56
	OFLX	6.94	(4.59 - 10.8)	1.56
	ENX	9.86	(8.23 - 13.3)	1.56

Experimental conditions were the same as in footnote to Table 2.

組織移行性に関してはほぼ同程度であることが明らかとなった。

III 考 察

新しい合成抗菌薬 NY-198 に関する *in vivo* 抗菌活性評価を NFLX, OFLX および ENX を対照薬として行なった。

グラム陽性菌, 陰性菌合わせて14菌株によるマウス腹腔内感染のうち *Streptococcus* 属3菌株を除く感染に対して NY-198は0.38~15.4mg/kg の ED₅₀ を示し, NFLX の2.22~161mg/kg, ENX の0.92~43.0mg/kg に比べ明らかに優れ, OFLX の0.29~16.8mg/kg と同程度

の治療成績が得られた。今回の *in vivo* 試験に用いられた菌株に対する NY-198 の *in vitro* 抗菌力は OFLX, NFLX に比べ若干劣るにもかかわらず治療成績では OFLX に匹敵する効果を示したことは, 皮下投与と経口投与での有効量の比較から得られる経口効率(OED)ならびにマウス血漿中濃度の AUC が対照薬に比べ優れる事実を反映したものと解釈される。これに反して, *Streptococcus* 属感染に対する効果は対照薬を含めて一般に弱く, ビリドンカルボン酸系抗菌薬に共通した弱点と思われる。

一方, 尿路ならびに呼吸器のマウス局所感染モデルに対しても NY-198は NFLX に比べ3~9倍, ENX よ

Table 4. Therapeutic efficacy of NY-198 and reference compounds against experimental local infections in rats or mice

Infection model Organism	Compound	ED ₅₀ (mg/kg/dose)	95% confidence limits	MIC (μg/ml)
Urinary tract infection in rats <i>P. aeruginosa</i> SR24	NY-198	0.10	(0.03 - 0.23)	1.56
	NFLX	1.81	(1.13 - 2.90)	1.56
	OFLX	0.26	(0.09 - 0.62)	1.56
	ENX	0.51	(0.20 - 0.98)	1.56
Urinary tract infection in rats <i>P. mirabilis</i> SR434	NY-198	0.18	(0.13 - 0.24)	0.78
	NFLX	1.20	(0.72 - 2.00)	0.2
	OFLX	0.18	(0.13 - 0.24)	0.39
	ENX	0.87	(0.44 - 1.49)	1.56
Urinary tract infection in mice <i>P. mirabilis</i> SR434	NY-198	2.04	(1.21 - 3.31)	0.78
	NFLX	4.94	(1.97 - 9.77)	0.2
	OFLX	1.26	(0.72 - 2.16)	0.39
	ENX	7.12	(4.09 - 12.1)	1.56
Respiratory tract infection in mice <i>K. pneumoniae</i> B-54	NY-198	1.73	(1.29 - 2.29)	0.1
	NFLX	16.2	(11.3 - 24.5)	0.1
	OFLX	1.47	(0.97 - 2.25)	0.1
	ENX	5.48	(3.96 - 7.45)	0.2

Urinary tract infection

Infection : Cutina LE was immersed in bacterial suspension and inserted into bladder in rat model.

Mice were infected transurethrally.

Therapy : Compounds were administered orally 6 h after infection and then twice a day for 3 days.

Respiratory tract infection

Infection : Mice were infected with aerosolized bacterial suspension in an exposure chamber.

Therapy : Compounds were administered orally 20 h after infection and then twice a day for 3 days.

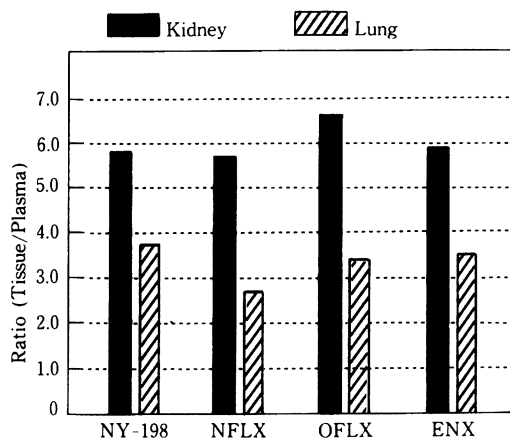


Fig. 1. Tissue distribution of NY-198 and reference compounds in mice

りも3~4倍優れ、OFLXと同程度の治療効果を示し、NY-198の優れた組織移行性が局所感染への有効性に深く関連しているものと考えられる。なお、感染実験における動物種差を考慮して、尿路感染ではラットの感染モデルについても治療実験を行なった。Table 4に示す如く、マウス尿路感染と同一感染菌 *P. mirabilis* 感染に対するED₅₀は、0.18~1.20mg/kgと感染条件の違いもあってマウス尿路感染モデルでのED₅₀ 1.26~7.12mg/kgに比べ大きく異なるものの、*P. mirabilis* および *P. aeruginosa* 感染に対してNY-198はENX, NFLXよりも5倍以上優れ、OFLXと同等以上の成績を示したことからラットにおける体内動態もマウス同様良好であることが推測された。

ピリドンカルボン酸系抗菌薬はDNA gyrase 阻害という特異的な作用機序を反映して、β-ラクタム剤がほとんど効果を示さない高度耐性MRSAの感染にも感受性株に比べ治療効果は劣るものの有効であり、また、緑膿菌感染に対しては経口投与で効力を示す特長を有する。今回の実験から、我々はNY-198がマウスの全身感染な

Table 5. Plasma and tissue levels of NY-198 and reference compounds after oral administration in mice

Mice : Jcl : ICR, male, 6 weeks

Dose : 40 mg/kg

Compound	specimen	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$)					$T_{1/2}^*$ (h)	AUC** (0-180')	UR***(% (0-180'))
		15'	30'	60'	120'	180'			
NY-198	plasma	5.72 $\pm$ 0.96	5.29 $\pm$ 0.72	3.43 $\pm$ 0.69	2.03 $\pm$ 0.45	1.14 $\pm$ 0.05	1.32	8.5	24.3 $\pm$ 5.3
	kidney	33.2 $\pm$ 6.64	32.0 $\pm$ 4.07	17.6 $\pm$ 2.42	10.6 $\pm$ 0.69	7.71 $\pm$ 3.93			
	lung	21.1 $\pm$ 3.91	27.5 $\pm$ 9.64	12.7 $\pm$ 0.57	6.82 $\pm$ 0.65	5.02 $\pm$ 1.31			
NFLX	plasma	1.14 $\pm$ 0.17	0.65 $\pm$ 0.37	0.63 $\pm$ 0.12	0.37 $\pm$ 0.16	0.22 $\pm$ 0.04	1.73	1.5	9.0 $\pm$ 1.6
	kidney	6.46 $\pm$ 0.71	5.66 $\pm$ 1.77	4.84 $\pm$ 1.47	4.16 $\pm$ 0.92	2.30 $\pm$ 0.07			
	lung	3.06 $\pm$ 0.28	2.21 $\pm$ 0.34	2.05 $\pm$ 0.90	1.37 $\pm$ 0.45	1.47 $\pm$ 0.33			
OFLX	plasma	6.19 $\pm$ 1.35	3.23 $\pm$ 0.78	1.61 $\pm$ 0.59	0.81 $\pm$ 0.21	0.39 $\pm$ 0.09	1.04	5.0	19.3 $\pm$ 4.5
	kidney	40.6 $\pm$ 6.29	23.8 $\pm$ 6.89	13.4 $\pm$ 8.27	6.17 $\pm$ 1.29	3.06 $\pm$ 0.93			
	lung	20.8 $\pm$ 4.72	10.6 $\pm$ 2.83	5.55 $\pm$ 1.10	2.65 $\pm$ 1.07	<1.1			
ENX	plasma	4.94 $\pm$ 0.59	3.21 $\pm$ 0.56	2.61 $\pm$ 0.42	1.43 $\pm$ 0.10	0.75 $\pm$ 0.08	1.28	6.2	31.9 $\pm$ 1.0
	kidney	29.1 $\pm$ 4.93	19.0 $\pm$ 2.95	15.2 $\pm$ 2.61	8.54 $\pm$ 0.48	6.45 $\pm$ 1.06			
	lung	17.1 $\pm$ 2.71	10.8 $\pm$ 3.23	9.30 $\pm$ 0.90	6.49 $\pm$ 0.69	7.09 $\pm$ 1.75			

 $T_{1/2}^*$: Elimination half life was calculated by nonlinear least squares analysisAUC ** : Area under the curve calculated by trapezoidals ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)

UR *** : Urinary recovery

らびに局所感染に対して OFLX と同程度の優れた治療効果を示すことを観察し、それは NY-198 のマウスにおける優れた bioavailability によるものであることを推論した。一方、NY-198 は人においても優れた体内動態を示す¹⁰⁾ことから臨床での効果が期待される。

研究実施期間：昭和61年10月～昭和62年7月

文 献

- 1) 広瀬 徹, 三橋 進, 井上松久: NY-198の細菌学的評価. Chemotherapy 36 (S-2): 1~24, 1988
- 2) 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
- 3) 桶崎英一, 大道光一, 小池祥二, 高橋慶衛, 牧野栄一: NY-198の体内動態 I -Bioassay 法による各種動物における吸収, 分布および排泄-Chemotherapy 36 (S-2): 132~137, 1988
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法

再改訂について. Chemotherapy 29: 76~79, 1981

- 5) 松浦真三, 三和秀明, 東山伊佐夫, 島岡 登: Cefaclor の in vivo 抗菌作用. Chemotherapy 27 (S-7): 98~104, 1979
- 6) 松浦真三, 三和秀明, 深尾 孝: Cinoxacin の in vivo 抗菌作用. Chemotherapy 28 (S-4): 66~72, 1980
- 7) D. R. Cox: The Analysis of Binary Data, CHAPMAN AND HALL. 1970
- 8) 三和秀明, 堀 賢司, 松田早人, 松浦真三: Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の in vivo 抗菌作用. Chemotherapy 35(S-1): 121~128, 1987
- 9) 木村靖雄, 土肥正善, 吉田 正: 抗生剤の微量定量法-帯培養法の応用. Chemotherapy 25: 449~450, 1977
- 10) 中島光好, 植松俊彦, 滝口祥令, 水野淳宏, 金丸光隆, 久保信治, 高原義男, 桶崎英一, 永田 治: NY-198の第 I 相臨床試験. Chemotherapy 36(S-2): 201~239, 1988

IN VIVO ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF NY-198

HIDEAKI MIWA, HIROMU NAKASHIMIZU, KENJI HORI, HAYATO MATSUDA and SHINZO MATSUURA
Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd., Osaka

In vivo antibacterial activity of NY-198, a new pyridone carboxylic acid derivative for oral use, was compared with those of norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX) and enoxacin (ENX), and the following results were obtained.

In experimental systemic infections in mice due to Gram-positive bacteria including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, NY-198 showed excellent activity except against streptococci infections, and its effect was equal to OFLX and far superior to NFLX and ENX. The ED₅₀ values of NY-198 against experimental intraperitoneal infections caused by a variety of Gram-negative bacteria, including *Pseudomonas aeruginosa*, were 0.38~7.38 mg/kg. Therapeutic efficacy of NY-198 was higher than that of NFLX or ENX, and equivalent to that of OFLX.

Furthermore, the effect of NY-198 in the therapy of experimental local infections (such as urinary tract infections with *Proteus mirabilis* and *P. aeruginosa* using mice or rats, and respiratory tract infection with *Klebsiella pneumoniae* using mice) was 2~18 and 3~5 times those of NFLX and ENX, respectively, and comparable to that of OFLX.

Absorption, distribution and excretion of NY-198 after oral administration at 40 mg/kg were examined in mice. The AUC in plasma and lung levels and urinary recovery of NY-198 were better than those of OFLX and NFLX.

Good bio-availability of NY-198 is suggested by our findings that its *in vivo* activity is similar to OFLX and much superior to NFLX, despite less *in vitro* activity than OFLX and NFLX against the bacteria used in the present study.