

NY-198とNorfloxacinおよびOfloxacinのBioassay法による体内動態比較

桶崎 英一・大道 光一・小池 祥二・高橋 慶衛・牧野 栄一

北陸製薬株式会社 中央研究所

寺崎 哲也・辻 彰

金沢大学 薬学部 製剤学教室

新規ピリドンカルボン酸系抗菌剤 NY-198は *in vitro* 抗菌力においては NFLX, OFLX と同程度であっても, *in vivo* においては経口投与でより優れた効果を示す。そこで, 今回, マウス, ラットおよびイヌを用いて経口投与における NY-198の吸収, 分布および尿中排泄を norfloxacin (NFLX) および ofloxacin (OFLX) と比較検討した。

マウスにおいては NY-198は投与後速やかに最高血清中濃度 (C_{max}) に達し, 各時間において OFLX に比べ高濃度を示し, AUC で約1.8倍優れていた。NFLX はこれら2薬剤に比べ, 各時間において非常に低い濃度を示し, AUC も小さかった。

ラットにおいては, NY-198と OFLX は C_{max} は同程度であったが, AUC では NY-198が OFLX の約1.7倍優れていた。尿中排泄率においては投与後24時間迄で NY-198 69.9%, OFLX 43.5% および NFLX 12.7% で NY-198が最も高い排泄率を示した。更に, 各組織内濃度においても NY-198は最も高い濃度を示していた。

イヌにおいては NY-198と OFLX は C_{max} および AUC は同程度であったが, $T_{1/2}$ は NY-198 6.47h, OFLX 5.45h で NY-198の方が長かった。また, 尿中排泄率は投与後72時間迄で NY-198が 53.8% に対し, OFLX は 39.7% と NY-198の方が高い排泄率を示した。

以上の結果より NY-198はマウス, ラットおよびイヌにおいて NFLX および OFLX より経口吸収性および組織移行性に優れていることが確認された。

NY-198は Fig. 1 に示す化学構造を有する新規ピリドンカルボン酸系抗菌剤で, グラム陽性菌および陰性菌に対して norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX) と同様に広範囲の抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し, 特に *in vivo* においては NFLX, OFLX より優れた抗菌力を示すことを既に我々は報告¹⁾している。

今回, NY-198のマウス, ラットおよびイヌにおける吸収, 分布および排泄について bioassay 法を用いて NFLX および OFLX と比較検討したので報告する。

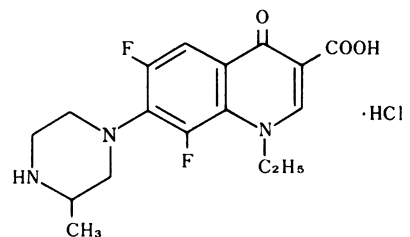
I 試験材料および方法

1. 使用薬剤

NY-198 (906 μ g 力価/mg) は北陸製薬で合成したものの, NFLX (1000 μ g 力価/mg) および OFLX (1000 μ g 力価/mg) は, 北陸製薬で合成したもの又は市販製剤から抽出精製したものをを用いた。

2. 使用動物および飼育条件

体重20~25g (5週令) の ICR 系雄性マウス, 体重200



(±)-1-ethyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid hydrochloride.

Fig. 1. Chemical structure of NY-198

~240g (8週令) の SD 系雄性ラット (日本クレア株) を 18~20h 絶食後使用した。尚, 実験環境下 (室温 23~25°C, 湿度 45~65%) で約 1 週間予備飼育し, 体重増加の順調な個体を選び実験に供した。食餌は薬剤投与後

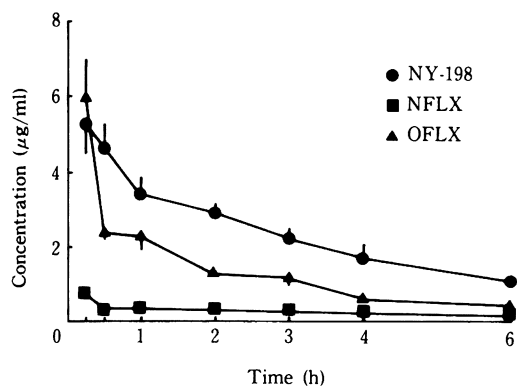


Fig. 2. Serum concentrations of NY-198, NFLX and OFLX after oral administration to mice at a dose of 20 mg/kg (mean $\pm$ S.E., $n=5-6$).

4 h より再開した。予備飼育期間および非絶食期間中は固形飼料 (MF: オリエンタル酵母工業株) を自由に摂取させた。

体重 7~15kg (生後 5 年) の雄性ビーグル犬 (三協ラボ株) を 24h 絶食後使用した。尚、実験環境下 (室温 22~27°C, 湿度 35~75%) で約 2 週間予備飼育し、健康状態の良好なものを選び実験に供した。食餌は薬剤投与後 4 h に摂取させた。予備飼育期間および非絶食期間中は固形飼料 (CD-50: 日本クレア株) 約 250g を 1 日 1 回摂取させた。クロスオーバー法の場合は 2 週間以上の休薬期間を設けた。

尚、水はマウス、ラット、イヌ共にすべての期間において自由に摂取させた。

3. 薬剤の投与

薬剤は濃度に応じて水に溶解又は 0.5% カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC) 水溶液に懸濁して投与した。

4. 試料採取

血液は薬剤投与後、所定の時間にマウスではエーテル麻酔下に眼底静脈より、ラットではエーテル麻酔下に腹部大動脈より採取し、イヌでは前肢正中静脈より採血した。血液は採血後室温に放置し、遠心分離した。ラットの肝、腎、肺、前立腺および大腿部骨格筋は採血後摘出し、秤量した後 1/15M リン酸緩衝液 (pH7.0) を 3~4 倍量加えて、ホモジナイズし、遠心分離後その上澄を測

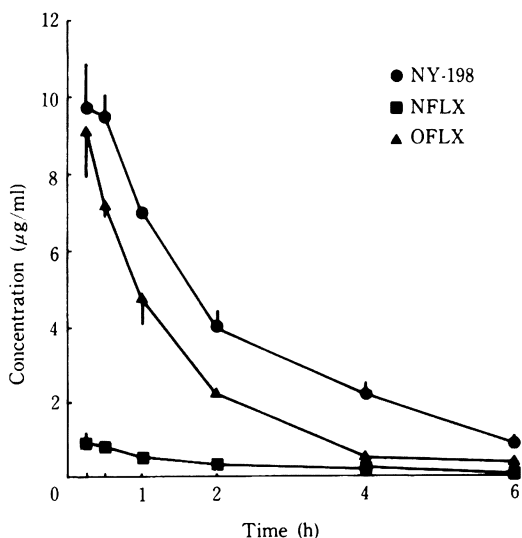


Fig. 3. Serum concentrations of NY-198, NFLX and OFLX after oral administration to rats at a dose of 20 mg/kg (mean $\pm$ S.E., $n=3-5$).

定用試料とした。

尿は薬剤投与後、動物を一匹ずつ代謝ケージに入れ自然排泄尿を採取した。各々の測定用試料は、測定時まで -20°C 以下で凍結保存した。

5. 体内濃度測定法

NY-198, OFLX および NFLX は bioassay 法²⁾により定量した。

即ち、マウス血清中の各薬剤の定量には *Escherichia coli* Kp 株を用いたペーパーディスク法、それ以外はすべて *E. coli* NIHJ JC-2 株を用いた薄層カップ法又はカップ法を用いた。培地は Mueller-Hinton agar (MHA; Difco) を用いた。血清および組織抽出液は原液のまま、尿は 1/15M リン酸緩衝液 (pH7.0) で適宜希釈し、定量に供した。検量線は血清の場合は同種動物血清、尿および各組織の抽出液の場合は 1/15M リン酸緩衝液 (pH7.0) を希釈液として用い作成した。

6. 各種パラメータの算出

AUC (0-t) は台形法、 $T_{1/2}$ は最少二乗法により算出した。

II 実験結果

1. マウスにおける体内動態の比較

NY-198, OFLX および NFLX 20mg/kg を 1 回経口投与した時の血清中濃度推移を Fig. 2 に、各種パラメータを Table 1 に示した。

Table 1. Pharmacokinetic parameters of NY-198, NFLX and OFLX in serum of animals after oral administration at a dose of 20 mg/kg

Animal species	Compound	Parameter		
		C _{max} (μg/ml)	T _{1/2} (h)	AUC (0-t) (h·μg/ml)
Mouse	NY-198	5.30	2.90	t=6h 14.5
	NFLX	0.81	7.27	2.0
	OFLX	6.01	2.51	8.1
Rat	NY-198	9.73	1.83	t=6h 22.6
	NFLX	0.91	1.33	1.4
	OFLX	9.07	1.57	13.3
Dog	NY-198	9.79	6.47	t=12h 60.2
	OFLX	10.71	5.45	64.1

T_{1/2}: Elimination half-life calculated by least squares method.

AUC: Area under the curve calculated by trapezoidal rule.

Table 2. Urinary excretion of NY-198, NFLX and OFLX after oral administration to rats and dogs at a dose of 20 mg/kg

Animal species	Compound	Recovery rate (mean ± S.E., %)				
		0-6 h	0-12 h	0-24 h	0-48 h	0-72 h
Rat	NY-198	59.5 ± 2.7	68.9 ± 3.9	69.9 ± 3.9	69.9 ± 3.9	69.9 ± 3.9
	NFLX	10.1 ± 1.6	11.9 ± 2.0	12.7 ± 2.1	12.7 ± 2.1	12.7 ± 2.1
	OFLX	37.1 ± 6.5	42.0 ± 7.3	43.5 ± 7.4	43.7 ± 7.3	43.7 ± 7.3
Dog	NY-198	NT	25.8 ± 4.0	42.7 ± 3.3	53.3 ± 2.6	53.8 ± 2.6
	OFLX	NT	18.9 ± 6.4	30.6 ± 3.3	39.2 ± 2.0	39.7 ± 1.9

NT: not tested.

NY-198は投与後15分で最高血清中濃度 (C_{max}) に達し、以後速やかに減少したが、投与後6時間の血清中濃度においても1.12μg/mlと OFLX の2倍以上、NFLX の5倍以上の値を示していた。OFLX も投与後15分に C_{max} に達し、NY-198よりやや高い濃度ではあったが、以後急速に減少し、30分以後は NY-198より低い濃度を示した。NFLX は NY-198および OFLX に比べ非常に低い濃度を示した。AUC (0-6h) は NY-198 14.5μg·h/ml, NFLX 2.0μg·h/mlおよび OFLX 8.1μg·h/mlで NY-198は NFLX の約7.3倍、OFLX の約1.8倍優れていた。

2. ラットにおける体内動態比較

NY-198, OFLX および NFLX 20mg/kg を1回経口投与した時の血清中濃度推移を Fig. 3, 各種パラメータを

Table 1, 尿中排泄を Table 2 に示した。

C_{max}において、NY-198と OFLX は同程度であったが、ラットにおいても NFLX は非常に低い濃度を示した。AUC (0-6h) は NY-198が最も大きく、OFLX の約1.7倍、NFLX の約16.1倍であった。尿中排泄においては NY-198は24時間迄で69.9%を示したのに対し、OFLX では43.5%、NFLX では12.7%といずれも低く、NY-198の尿中排泄率が最も高かった。更に、肝、腎、肺、前立腺および骨格筋への移行を Fig. 4 および Table 3 に示した。いずれの組織においても血清と同様 NY-198は NFLX および OFLX と比較して高い濃度を示した。

3. イヌにおける体内動態比較

NFLX はマウス、ラット、いずれにおいても NY-198

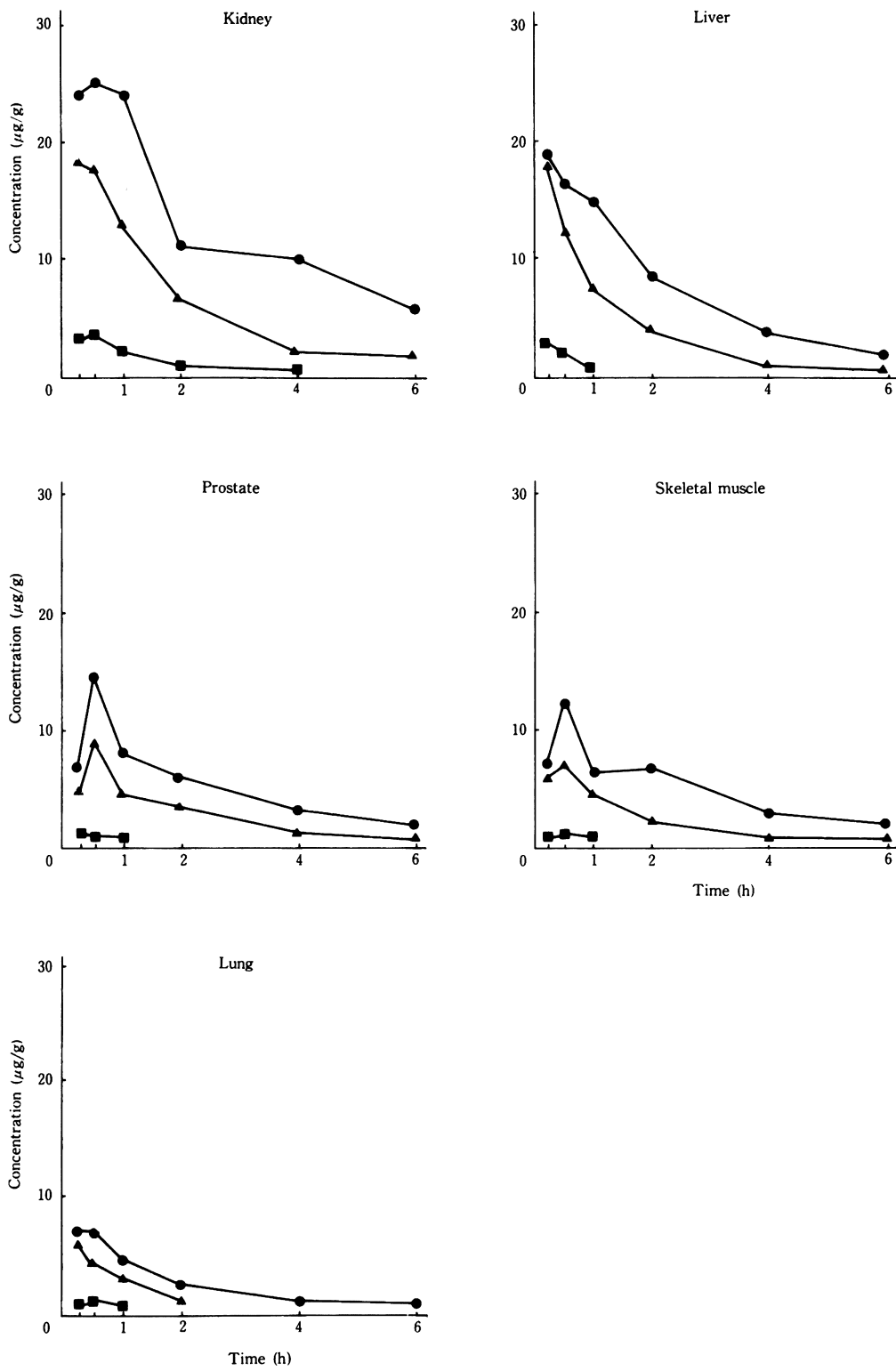


Fig. 4. Tissue concentrations of NY-198 (●), NFLX (■) and OFLX (▲) after oral administration to rats at a dose of 20 mg/kg (mean, n=3-5).

Table 3. Tissue concentrations of NY-198, NFLX and OFLX after oral administration to rats at dose of 20 mg/kg

Tissue	Compound	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$), mean $\pm$ S.E., n=3-5						AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
		0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	
Serum	NY-198	9.73 $\pm$ 1.18	9.50 $\pm$ 0.51	7.01 $\pm$ 0.11	4.00 $\pm$ 0.38	2.23 $\pm$ 0.31	0.88 $\pm$ 0.15	22.6
	NFLX	0.91 $\pm$ 0.20	0.79 $\pm$ 0.12	0.53 $\pm$ 0.09	0.16 $\pm$ 0.02	0.10 $\pm$ 0.03	0.02 $\pm$ 0.02	1.4
	OFLX	9.07 $\pm$ 1.10	7.20 $\pm$ 0.34	4.75 $\pm$ 0.63	2.21 $\pm$ 0.06	0.52 $\pm$ 0.10	0.38 $\pm$ 0.08	13.3
Kidney	NY-198	24.15 $\pm$ 3.06	25.28 $\pm$ 2.22	24.10 $\pm$ 1.72	11.23 $\pm$ 1.34	9.93 $\pm$ 0.88	5.65 $\pm$ 0.99	76.0
	NFLX	3.37 $\pm$ 0.50	3.41 $\pm$ 0.67	2.28 $\pm$ 0.81	0.71 $\pm$ 0.19	0.36 $\pm$ 0.11	0.21 $\pm$ 0.09	5.8
	OFLX	18.19 $\pm$ 2.76	17.62 $\pm$ 0.89	12.76 $\pm$ 1.59	6.63 $\pm$ 0.30	2.15 $\pm$ 0.41	2.30 $\pm$ 0.45	37.3
Liver	NY-198	18.96 $\pm$ 1.95	16.52 $\pm$ 1.60	15.06 $\pm$ 1.07	8.44 $\pm$ 0.96	3.89 $\pm$ 0.39	1.91 $\pm$ 0.40	44.6
	NFLX	2.84 $\pm$ 0.55	2.10 $\pm$ 0.35	1.00 $\pm$ 0.24	0.21 $\pm$ 0.06	0.14 $\pm$ 0.05	0.08 $\pm$ 0.05	2.9
	OFLX	18.46 $\pm$ 3.03	12.51 $\pm$ 0.60	7.52 $\pm$ 0.88	4.12 $\pm$ 0.30	0.87 $\pm$ 0.19	0.82 $\pm$ 0.16	23.7
Lung	NY-198	6.79 $\pm$ 1.00	6.76 $\pm$ 0.58	4.59 $\pm$ 0.13	2.60 $\pm$ 0.40	1.06 $\pm$ 0.16	0.46 $\pm$ 0.03	14.2
	NFLX	0.79 $\pm$ 0.18	0.81 $\pm$ 0.15	0.46 $\pm$ 0.11	0.09 $\pm$ 0.04	ND	ND	1.0
	OFLX	6.19 $\pm$ 1.00	4.32 $\pm$ 0.37	3.12 $\pm$ 0.80	1.26 $\pm$ 0.08	0.18 $\pm$ 0.08	0.19 $\pm$ 0.08	8.0
Skeletal muscle	NY-198	6.95 $\pm$ 1.20	12.33 $\pm$ 1.46	6.36 $\pm$ 0.69	6.92 $\pm$ 0.92	2.76 $\pm$ 0.39	2.01 $\pm$ 0.40	29.0
	NFLX	0.23 $\pm$ 0.08	0.65 $\pm$ 0.15	0.69 $\pm$ 0.22	0.16 $\pm$ 0.08	0.05 $\pm$ 0.03	ND	1.2
	OFLX	6.13 $\pm$ 1.32	6.85 $\pm$ 0.39	4.49 $\pm$ 0.79	2.20 $\pm$ 0.21	0.48 $\pm$ 0.10	0.34 $\pm$ 0.04	12.1
Prostate	NY-198	6.82 $\pm$ 0.52	14.59 $\pm$ 1.09	8.05 $\pm$ 0.95	5.90 $\pm$ 1.11	3.27 $\pm$ 0.56	1.88 $\pm$ 0.80	30.5
	NFLX	1.10 $\pm$ 0.76	0.84 $\pm$ 0.54	0.52 $\pm$ 0.32	0.38 $\pm$ 0.38	ND	ND	1.6
	OFLX	4.73 $\pm$ 0.27	8.72 $\pm$ 1.40	4.61 $\pm$ 0.70	3.40 $\pm$ 0.81	1.34 $\pm$ 1.05	0.81 $\pm$ 0.37	16.5

AUC: Area under the curve calculated by trapezoidal rule (0-6 h).

ND: not detected.

や OFLX に比べ非常に低い血清中濃度を示したので、イヌについての比較実験は行なわなかった。

NY-198および OFLX 20mg/kgを1回経口投与した時の血清中濃度推移を Fig. 5, 各種パラメータを Table 1, 尿中排泄を Table 2 に示した。

$C_{\max}$ では OFLX が10.71 $\mu\text{g/ml}$ と NY-198の9.79 $\mu\text{g/ml}$ に比べ、やや高かったが、 $T_{1/2}$ では NY-198が6.47 h, OFLX が5.45hと NY-198の方が長く、AUC はほぼ同程度であった。

尿中排泄においては NY-198が72時間迄で53.8%に対し、OFLX は39.7%と NY-198の方が高い排泄率を示した。

III 考 察

マウス、ラットおよびイヌの経口投与における NY-198, OFLX および NFLX の体内動態を bioassay 法を

用いて検討した。

$C_{\max}$ において NY-198はイヌとラットで同程度の高い血清中濃度を示したが、マウスは約1/2で最も低かった。OFLX も同様であった。NFLX はマウス、ラットいずれも NY-198又は OFLX の約1/6~1/10で非常に低い濃度を示した。

AUC においてはマウスおよびラットでは NY-198が最も高い値を示したが、イヌでは OFLX と NY-198は同程度であった。

$T_{1/2}$ においては、NY-198は OFLX と比較してイヌでは長い値を示した。また、ラットの各組織内濃度においても NY-198は、最も高い値を示し、良好な組織移行性を示した。

尿中排泄は、ラットおよびイヌいずれも NY-198が OFLX より約1.5~1.6倍高い排泄率を示した。

以上のように NY-198はマウス、ラットおよびイヌに

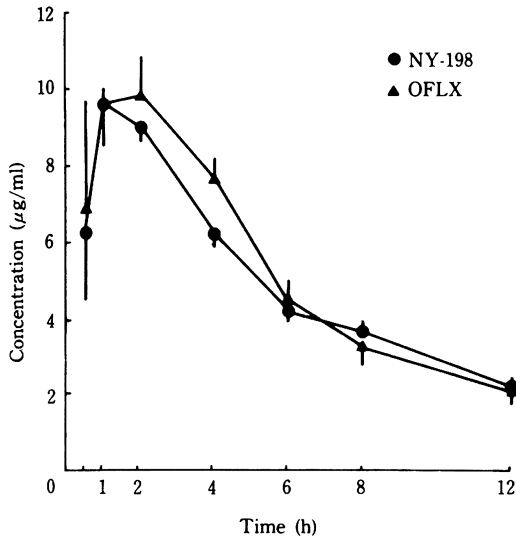


Fig. 5. Serum concentrations of NY-198, and OFLX after oral administration to dogs at a dose of 20 mg/kg (mean $\pm$ S. E., n=4).

において OFLX と同等以上の血清中濃度、組織内濃度および尿中排泄率を示し、NFLX より非常に優れた経口吸収性を示した。また、イヌにおいて NY-198 が、OFLX と同程度の血清中濃度および AUC を示したにもかかわらず、尿中排泄においては NY-198 の方が約 1.5 倍高い排泄率を示したことより、これらの薬剤の主排泄経路が尿中であることを考えると、NY-198 が OFLX よりも組織移行性に優れていることを示唆する結果であった。

本試験は昭和 59 年 8 月から昭和 62 年 1 月の期間に実施した。

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) 桶崎英一, 大道光一, 小坂ひとみ, 牧野栄一: NY-198 の微生物学的定量法の検討 (その 1, その 2): 北陸製薬社内資料

BIOASSAY STUDY OF ABSORPTION, DISTRIBUTION AND EXCRETION OF NY-198 COMPARED WITH NORFLOXACIN AND OFLOXACIN

EIICHI OKEZAKI, KOHICHI OHMICH, SHOJI KOIKE, YOSHIE TAKAHASHI
and EIICHI MAKINO

Central Research Laboratory, Hokuriku Seiyaku Co., Ltd., Fukui

TETSUYA TERASAKI and AKIRA TSUJI

Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University, Kanazawa

NY-198, a new pyridonecarboxylic acid dervative, is similar to norfloxacin (NFLX) and ofloxacin (OFLX) in its *in vitro* antibacterial properties but superior to them *in vivo*, one probable reason being that NY-198 is more easily absorbed and distributed in tissues than NFLX and OFLX after a single oral administration.

We therefore studied absorption, distribution and urinary excretion of NY-198 in mice, rats and dogs and compared them with NFLX and OFLX.

In mice, serum concentration of NY-198 reached a peak (C_{max}) quickly and was higher than that of OFLX at the respective times after administration. The area under the curve (AUC) of NY-198 was about 1.8 times that of OFLX. NFLX was much lower than NY-198 and OFLX in both parameters.

In rats, NY-198 was similar to OFLX in C_{max} but its AUC was about 1.7 times that of OFLX. The urinary excretion rate of NY-198 was 69.9% within 24 h after administration, those of OFLX and NFLX were 43.5 and 12.7%. Further, the distribution in each tissue was best in NY-198.

In dogs, NY-198 was similar to OFLX in C_{max} and AUC but its T_{1/2} was longer than that of OFLX, being 6.47 and 5.45 h respectively. The urinary excretion rate of NY-198 was 53.8% and that of OFLX 39.7% within 72 h after administration.

Our results indicate that NY-198 is superior to NFLX and OFLX in absorption, distribution and excretion in mice, rats and dogs.