

新キノロン系抗菌剤Fleroxacinの一般薬理試験

百々研次郎・中村幸司・建入徳栄
宮崎憲二・木下 修・西川 卓
杏林製薬株式会社 開発技術センター*

平山隆士・山西充洋・多賀福太郎
杏林製薬株式会社 中央研究所

Fleroxacinの一般薬理作用を検討し、下記の成績を得た。

1. 中枢神経系：100mg/kg.p.o.で鎮痛作用(圧刺激法)及び正常体温下降を示した。300mg/kg.p.o.以上ではこの外に解熱作用、自発運動の抑制、睡眠延長及びレセルピンによる体温下降の増強作用が、また、1000mg/kgで筋弛緩が認められた。5mg/kg.i.v.以上では脳波の覚醒化が認められた。
2. 呼吸循環器系：10mg/kg.i.v.で麻酔イヌで血圧下降を示したが、麻酔ウサギ及び無麻酔ネコでは影響は認められなかった。
3. 平滑筋・自律神経系： 10^{-6} g/ml以上でラット輸精管のノルアドレナリンによる収縮を僅かに抑制し、モルモット気管筋でのヒスタミン収縮を軽度増強した。また、ウサギ回腸やラット子宮筋の自動運動を軽度抑制した。30mg/kg.i.v.でウサギの胃運動及び10mg/kg.i.v.以上で膀胱運動を抑制したが、子宮運動に対してはほとんど影響は認められなかった。
4. その他：100mg/kg.p.o.以上で胆汁分泌、遊離脂肪酸の増加及び尿中へのケトン体排泄が、また、300mg/kg.p.o.以上で一過性の尿排泄抑制及び血糖値の低下が認められた。更に、抗炎症作用や抗潰瘍作用及び網内皮系機能の抑制がみられた。しかし、網膜電図への影響や血液凝固能及び溶血作用は認められなかった。

Key words：Fleroxacin, 新キノロン系抗菌剤, 一般薬理

杏林製薬株式会社にて新規に合成されたfleroxacinはグラム陰性菌及びグラム陽性菌の多くに優れた、幅広い抗菌スペクトルを示す合成抗菌剤であり、優れた経口吸収性及び血中持続性を特徴とする。本剤の安全性確認の一環として薬理学的性状を明らかにする目的で以下の一般薬理試験を行った。

I. 実験材料

1. 使用動物

使用した動物の種及び系統は次の通りである。マウス(ICR：日本クレア, ddY：静岡実験動物農業協同組合, 日本エスエルシー), ラット(Wistar：日本ラット), モルモット(Hartley：日本医科), ウサギ(日本白色種：日本医科), ネコ(雑種：日本医科, 中島実験動物), イヌ(雑種：武田化製場)。

なお、動物の性別、体重は各実験方法の項で述べる。

2. 使用薬物

被験薬としてはfleroxacin(杏林製薬), 対照薬としてはnalidixic acid(和光純薬), hexamethonium chloride(東京化成), chlorpromazine hydrochloride(ウインタミ

ン注, 塩野義製薬), aminopyrine(三晃製薬), phenobarbital sodium(岩城製薬), imipramine hydrochloride(トフラニール注, チバガイギー), aspirin(岩城製薬), adrenaline hydrochloride(アドレナリン注, 三共), acetylcholine chloride(オビソート注, 第一製薬), *l*-isoproterenol hydrochloride(プロタノール注, 日研化学), papaverine hydrochloride(東京化成), atropine sulfate(東京化成), diphenhydramine hydrochloride(シグマ), phentolamine mesylate(レギチーン注, チバガイギー), propranolol hydrochloride(インデラル注, 住友化学), cycloheptadine hydrochloride(半井化学), *d*-tubocurarine chloride(和光純薬), procaine hydrochloride(岩城製薬), cholic acid(ミクニ化学), hydrochlorothiazide(チバガイギー), phenylbutazone(藤沢薬品), hydrocortisone(メルカトール・インターナショナル), cyclophosphamide(塩野義製薬), tolbutamide(中外製薬)を使用した。

被験薬fleroxacinは溶液を必要とする実験では生理食塩水中に0.1あるいは6N NaOH溶液を加えて溶解し、1N

* 〒115 東京都北区浮間1-3-32

HCl溶液で逆滴定しpH9.0～9.5に調整して用いた。但し、呼吸・循環器系(イヌ、ネコ)、脊髄反射、網膜及び瞬膜の実験では次の組成の注射液を用いた。Fleroxacin 1g, 乳酸0.52g, 乳酸ナトリウム1.88g, ブドウ糖0.95g, 5N NaOH 0.1ml, 蒸留水で全量を100mlにする(pH4.6, 浸透圧297.2mOsm/kg)。

Table 7で使用された抗炎症薬は2%アラビアゴム水溶液で用時懸濁した。その他の薬物は*in vitro*の実験では蒸留水に溶解し、経口投与の実験では0.3% sodium carboxymethylcellulose溶液に懸濁し、その他の投与経路の実験では生理食塩液に溶解して用いた。

Ⅱ. 実験方法

1. 中枢神経系に対する作用

1) 一般症状に及ぼす影響

Wistar系雄性ラット(200～234g)及びICR系雄性マウス(29～31g)を1群6匹使用した。被験薬物を経口投与した後、Irwin¹⁾の変法により一般症状の観察を行った。

2) 自発運動に及ぼす影響

ICR系マウス(28～31g)を1群24匹使用した。被験薬物を経口投与し、0.5, 1, 3及び5時間後に動物を1匹ずつポリカーボネート製の運動量測定用ケージ(32×21×12cm)に入れ、5分間の自発運動量をMK-Animex activity meter(室町機械:感度30 μ A)で測定した。

3) 協調運動に及ぼす影響

ICR系雄性マウス(27～30g)を1群10匹使用した。被験薬物を経口投与した後、動物を経時的に毎分8回転の木製回転棒(直径2.3cm)上に回転方向と逆向きに乗せた。マウスが3分以内に落下した場合を協調運動性の失調と判定した。但し、動物は予め訓練を行い、実験前の試行で一度も落下しないものを選んで使用した。

4) 筋弛緩作用

ICR系雄性マウス(27～33g)を1群10匹使用した。被験薬物を経口投与した後、経時的に筋弛緩作用の有無を下述の方法により調べた。

(1) 懸垂法

マウスを30cmの高さで水平に張った針金(直径1mm)に前肢で把握懸垂させた。動物が10秒以内に落下するか後肢を針金にかけることができなかった場合を筋弛緩作用ありと判定した。

(2) 傾斜板法

マウスを傾斜角38°のスリガラス板(34×51cm)上のほぼ中央部に静かに置いた。動物が10秒以内に滑り落ちた場合を筋弛緩作用ありと判定した。

5) 睡眠延長作用

ICR系雄性マウス(29～32g)を1群10匹使用した。被験薬物を経口投与した後、1時間後にthiopental sodium

40mg/kgを尾静注し、正向反射の回復を指標に睡眠時間を測定した。

6) 抗痙攣作用

ICR系雄性マウス(26～33g)を1群10匹使用した。動物にpentetazol 100mg/kgもしくはstrychnine nitrate 1.5mg/kgを腹腔内投与した後、痙攣や死亡発現の有無を調べた。また、nicotine bitartrate 2mg/kgを静脈内投与し同様の観察を行った。さらに電子管刺激装置(MSE-3R, 日本光電)を用いてマウスの両眼角膜に最大電撃(300msec, 150V)を加え、抗痙攣作用の有無を調べた。被験薬物は痙攣惹起処理1時間前に経口投与した。

7) 痙攣誘発作用

ddY系雄性マウス(23～32g)を1群5～8匹使用した。抗炎症薬経口投与20分後にfleroxacinを経口投与した。痙攣発現の有無についてはfleroxacin投与後6～7時間まで観察し、生死については24時間まで観察した。

8) 抗レセルピン作用

ICR系雄性マウス(28～34g)を1群10匹使用した。被験薬物を経口投与した後、直ちにreserpine 2.5mg/kgを尾静注し経時的に眼瞼下垂の程度を下記の指標に従って観察した。また、同時に直腸温をthermister温度計(MGA-Ⅲ-219, 芝浦電気)で測定した。

《Score of ptosis》

4: 正常, 2: 半眼, 0: 完全閉眼

9) 鎮痛作用

(1) 酢酸writhing法

被験薬物をICR系雄性マウス(24～27g)に経口投与して1時間後に、生理食塩液に溶解した2% pontamine sky blue 6B溶液0.1ml/10g body weightを尾静注し、直ちに0.7%酢酸溶液0.1ml/10g body weightを腹腔内投与した。

動物をアクリル樹脂製の個別ケージに入れ、酢酸投与5分後から20分間に発現するwrithingの回数を測定した。また、計数後直ちにマウスを頸椎脱臼により殺し、腹腔内に浸出した色素量を常法に従って比色定量した。

(2) 圧刺激法

ICR系雄性マウス(28～33g)に被験薬物を経口投与した後、経時的に動物の尾根部をRandall-Selitto式圧刺激鎮痛効果測定装置(MK-300, 室町機械)を用いて加圧し、もがき反応の閾値圧を測定した。また、鎮痛係数(Analgesy index: A.I.)を下式により算出した。

鎮痛係数(A.I.) = 薬物投与後の各測定時間における閾値圧(g)の総和 / 薬物投与前の閾値圧(g) × 薬物投与後の測定回数

10) 鎮咳作用

Hartley系雄性モルモット(280～370g)を1群6匹使用した。動物をether麻醉下で背位に固定し、気管を露出

した後、前面に小孔を開けた。麻酔から覚醒後、切開孔より刺激毛を約3cm挿入し、軽く二度出し入れして気管内粘膜を刺激し、咳を誘発した。被験薬物を経口投与(但しchlorpromazine hydrochloride(CPZ)は腹腔内投与)した後、経時的に発咳刺激を5回繰り返す、3回以上咳を出さなかった場合を鎮咳作用ありと判定した。

11) 条件回避反応に対する作用

Wistar系雄性ラット(238~300g)を1群10匹使用した。被験薬物を経口投与した後、経時的に動物をpole-climbing box(30×30×50cm)に入れ、条件刺激としてブザー音を5秒間与えた。その後、無条件刺激として電子管刺激装置(MSE-3R, 日本光電)を用い、床の格子に電撃刺激(50Hz, 0.5msec, 60V)を5秒間加えた。ラットがブザー音に対し反応しなかった場合を回避反応の抑制、電撃刺激に対しても反応を示さなかった場合を逃避反応の抑制と判定した。動物は予め1日5試行の学習を7日間行い、条件刺激に対し確実に回避反応を示すものを選んで使用した。

12) 体温に対する作用

(1) ラット及びマウスの正常体温

Wistar系雄性ラット(218~272g)及びICR系雄性マウス(29~34g)を1群10匹使用した。被験薬物を経口投与した後、経時的に直腸温をthermister温度計で測定した。

(2) 発熱ウサギの体温

日本白色種雄性ウサギ(2.0~2.6kg)の直腸温をthermister温度計で測定し、一定体温のものを1群6匹使用した。動物にT.T.G.2号15 µg/kgを耳介静脈より注入し、以後経時的に直腸温を測定した。被験薬物は、発熱物質投与1時間後に経口投与した。

13) 脳波に対する作用

体重2.7~5.4kgの雑種ネコ(雌雄)を1群2~4匹使用した。Pentobarbital sodium(ネンブタール, 大日本)35mg/kg腹腔内投与により麻酔し、頭部を東大脳研型脳定位固定装置に固定した。深部脳波はJASPERらの脳図譜²⁾に従って腹側海馬(hippocampus, HPC, A: 6, L: 12, H: -3), 扁桃核(amygdala, AMY, A: 12, L: 8, H: -5)にステンレス製の同芯電極を刺入して誘導し、皮質脳波は感覚運動野(sensory-motor area of the cortex, SMC)の硬膜上にネジ電極が密着するように植込み誘導した。両電極からのリード線をミニチュアソケットにハンダづけし歯科用セメントで頭骨上に固定した。手術後3~4日間はpenicillin G 10万単位を筋注して細菌の感染を防ぎ、3~4週間以上経過して安定した脳波が記録出来るようになってから薬物投与実験を開始した。被験薬物は橈側皮静脈から注入した。

14) 脊髄反射に対する作用

動物は、雑種ネコ(2.1~3.8kg, 雌雄)を1群3匹使用した。Ether麻酔下でgallamine triethiodide(10mg/kg.i.m.又は5mg/kg.i.v.)による非動化を行い、人工呼吸を施した後、脳定位固定装置に固定した。椎弓切除によって脊髄露出後、胸髄(T₁₃)腰髄(L₁)間で脊髄を切断し、低位脊髄標本を作製した。次いで脊髄反射電位記録のために、腰仙髄部を露出後、腰髄(L₆)から仙髄(S₁)までの同側の前根及び後根を分離露出した。流動パラフィンプール(約35℃)中で、L₇またはS₁の前根から双極白金電極によって、MSR及びPSRを導出した。電気刺激は、導出する前根と同部位の後根に、電気刺激装置(SEN-3201, 日本光電)によって0.1Hz, 0.1msec, supramaximal voltage(2.0~2.5V)の矩形波を与えた。記録は、オシロスコープ(VC-9, 日本光電)上に掃引し、アドスコープ(ATAC-210, 日本光電)によって10回加算平均した後、XY-レコーダー(WX-4401, 渡辺測器)上に描記させた。実験はether麻酔停止3~4時間後から開始した。被験薬物は橈側皮静脈から注入した。

2. 呼吸・循環器系に対する作用

1) 麻酔ウサギ

日本白色種雄性ウサギ(1.9~2.4kg)を6匹使用した。動物をurethane(1.5g/kg.s.c.)麻酔下で背位に固定した後、耳介静脈よりpentobarbital sodium 3~5mg/kg/hをエクセルマイクロポンプ(HR-200, 中央理化学)を用いて持続注入し、麻酔の状態を一定に保持した。呼吸は気管カニューレの側枝より呼吸流量計(MFP-1T, 日本光電)及び歪圧力用アンプ(AP-620G, 日本光電)を用い、呼吸数は呼吸脈波を瞬時心拍計ユニット(AT-600G, 日本光電)に誘導し、血圧は左大腿動脈圧を観血法により圧トランスジューサ(MPU-0.5, 日本光電)及び歪圧力用アンプ(AP-621G, 日本光電)を用い、心拍数は瞬時心拍計ユニット(AT-601G, 日本光電)を用い、心電図は標準肢第Ⅱ誘導法によりinput-box(JD-621G, 日本光電)及び生体電気用アンプ(AB-620G, 日本光電)を用いて、それぞれポリグラフ(RM-6000, 日本光電)に同時記録した。被験薬物は耳介静脈より注入した。

2) 麻酔イヌ

雄性雑犬(9~16kg)を使用した。Pentobarbital sodium(30mg/kg.i.p.)で麻酔し背位に固定した。血圧は左大腿動脈より圧トランスジューサ(MPU-0.5, 日本光電)を介し、呼吸は気管内に挿入したカニューレの側枝を介し、呼吸流量計(MFP-1100, 日本光電)により、心電図は心電計(MC-24, 日本光電)で第Ⅱ誘導により測定し、心拍数は心電図のR波又は血圧の脈波をtriggerパルスとしてブリアンブ(RT-5, 日本光電)により測定した。後肢血流量は右大腿動脈血流量を体外型プローブ(φ3mm)

を介して電磁血流計(MFV-2100, 日本光電)を用いて測定した。心電図以外いずれもポリグラフ(RM-85, 日本光電)上に同時記録した。被験薬物は右橈側皮静脈に挿入したカニューレより注入した。Pentobarbital sodium 0.25%溶液を20秒に1滴の割合で点滴セットにより左橈側皮静脈に注入し、麻酔を維持した。Heparin sodium(半井化学)は初回量が1000unit/kg, 追加量は初回量の半量とし、2時間間隔で注入した。

3) 無麻酔・無拘束ネコ

無麻酔・無拘束下実験では予め、試験前日にネコ(2.0~3.0kg, 雌)をketamine(30mg/kg.i.m.)で麻酔し、右大腿動脈及び右大腿静脈にそれぞれ血圧測定用及び静脈内投与用のポリエチレンカニューレを挿入し、その他端を背部皮下を通して後頸部より引き出して結紮固定した。カニューレ内は血液の凝固を防ぐためにheparin sodium(300unit/ml)を満たした。Penicillin G(10万単位)を皮膚切開部位に滴下し縫合した。翌日、前記麻酔下実験と同様の方法により無麻酔・無拘束下で血圧及び心拍数を測定した。

4) 動脈血流量に対する作用

日本白色種雄性ウサギ(1.8~2.6kg)を6匹使用した。動物をurethane(1.5g/kg.s.c.)麻酔下で背位に固定しpentobarbital sodium 3~5mg/kg/hを持続注入して麻酔の安定化を図った。血流量は、左総頸動脈に血流測定用プローブ(FB-015T, 日本光電)を装着し、電磁血流計(MVF-2100, 日本光電)及び生体電気用アンブ(AB-620G, 日本光電)を用いてポリグラフ(RM-6000, 日本光電)に記録した。また、呼吸、血圧及び心拍数を同時モニターした。被験薬物は耳介静脈より注入した。

5) 摘出右心房の自動運動に対する作用

Hartley系雄性モルモット(324~354g)を6匹使用した。動物をpentobarbital sodium(50mg/kg.i.p.)麻酔下で背位に固定し、胸部を切開して心臓を摘出した。常法に従って右心房標本を作製し、Krebs-Henseleit液を入れたオルガンバスに懸垂した。浴槽内の温度は30℃に保ち、95%O₂-5%CO₂の混合ガスを通気した。被験薬物は累積的に添加し、心房の律動的な自発収縮に対する影響をヘーベルを介して煤煙紙上に記録した。

6) 摘出耳介血管に対する作用

日本白色種雄性ウサギ(2.0~2.5kg)を7匹使用した。常法に従い耳介動脈にポリエチレン製カニューレを挿入した後耳介を基部で切断し、95%O₂-5%CO₂の混合ガスを通気した37℃の1%ウサギ血清添加Locke-Ringer液(heparin sodium, 10unit/ml含有)を100cm H₂O圧で灌流した。耳介血管の灌流量は、カニューレに流量測定用トランスジューサ(MF-2T, 日本光電)を接続し、電磁

流量計(MF-2, 日本光電)及び生体電気用アンブ(RB-2, 日本光電)を用いてポリグラフ(RM-150, 日本光電)に記録した。被験薬物は灌流液中に注入した。

3. 平滑筋・自律神経系に対する作用

1) 摘出平滑筋に対する作用

(1) 摘出回腸の収縮に対する作用

Hartley系雄性モルモット(284~338g)を撲殺放血して回腸を摘出し、常法に従って約1.0~1.5cmの標本を作製した後、Tyrode液を入れたオルガンバスに懸垂した。浴槽内の温度は30℃に保ち、95%O₂-5%CO₂の混合ガスを通気した。Agonistとしてacetylcholine chloride (ACh), histamine dihydrochloride (His)及びBaCl₂を累積的に添加し、回腸の収縮に対するfleroxacinの影響をヘーベルを介して煤煙紙上に記録した。

(2) 摘出輸精管の収縮に対する作用

Wistar系雄性ラット(282~324g)を撲殺放血した後、常法に従って約2.0~2.5cmの摘出輸精管標本を作製し、オルガンバス(Tyrode液, 槽内温度32℃, 混合ガス通気)に懸垂した。Agonistとしてnoradrenaline(NA)を累積的に添加し、輸精管の収縮に対するfleroxacinの影響を検討した。

(3) 摘出胃底条片の収縮に対する作用

24時間絶食したWistar系雄性ラット(250~320g)を撲殺放血した後、胃を摘出し、常法に従い前胃部の縦走筋に沿って約0.2×2.0cmの胃底平滑筋標本を作製した。Tyrode液を入れたオルガンバス(槽内温度32℃, 混合ガス通気)に標本を懸垂した後、agonistとしてserotonine creatinine sulfate(5-HT)を累積的に添加し、胃底平滑筋の収縮に対するfleroxacinの影響を検討した。

(4) 摘出気管の収縮及び弛緩に対する作用

Hartley系雄性モルモット(272~404g)を放血致死した後、気管を摘出し、高木らの方法³⁾に従って気管筋標本を作製した。オルガンバス(Tyrode液, 槽内温度37℃, 混合ガス通気)に標本を懸垂した後、His及びadrenaline hydrochloride(Adr)を累積的に添加し、気管筋の収縮もしくは弛緩に対するfleroxacinの影響を検討した。

(5) 摘出回腸の自動運動に対する作用

日本白色種雄性ウサギ(2.0~2.4kg)を撲殺放血した後、回腸を摘出し、常法に従って約1.0~1.5cmの標本を作製した。オルガンバス(Tyrode液, 槽内温度37℃, 混合ガス通気)に標本を懸垂した後、回腸の律動的な自発収縮に対するfleroxacinの影響を検討した。

(6) 摘出子宮の自動運動に対する作用

非妊娠子宮：未経産のWistar系雌性ラット(224~254g)にestradiol benzoate 0.2mg/kgを2日間皮下投与し、発情状態にしたものを使用した。動物を撲殺放血した後、

子宮を摘出し、常法に従って約1.0～1.5cmの標本を作製した。Locke-Ringer液を入れたオルガンバス(槽内温度37℃、混合ガス通気)に標本を懸垂した後、子宮の自発収縮に対するfleroxacinの影響を検討した。

妊娠子宮：未経産の成熟Wistar系雌性ラットを同系の雄性ラットと交配させた後、妊娠13～16日目の動物(300～368g)を撲殺放血して子宮を摘出し、常法に従って標本を作製した。上述と同一の条件でMagnus槽に懸垂し、fleroxacinを累積的に添加して子宮の自動運動に対する影響を検討した。

2) 臓器運動に及ぼす影響

(1) 生体位胃・小腸運動に対する作用

24時間絶食した日本白色種雄性ウサギ(1.9～2.6kg)を11匹使用した。動物をpentobarbital sodium(25mg/kg.i.v.)麻酔下で背位に固定し、気管カニューレを挿入した後gallamine triethiodide(10mg/kg.i.v.)で非動化し直ちに人工呼吸器(SN-480-3, シナノ製作所)を用いて呼吸を維持した。胃・小腸運動は胃体部並びに回腸内に挿入したballoon(約37℃の温生理食塩液を充滿)の内圧の変化を低圧トランスジューサ(LPU-0.1, 日本光電)及び歪圧力用アンプ(AP-620G, 日本光電)を用い、胃筋電図は幽門部に漿膜側から差込んだ双極鉤針電極(I₂-513, エム・ティ技研)で導出しinput-box(JD-621G, 日本光電)及び生体電気用アンプ(AB-620G, 日本光電)を用いてそれぞれポリグラフ(RM-6000, 日本光電)に記録した。さらに、大腿動脈圧及び心拍数の変化を同時モニターした。被験薬物は耳介静脈より注入した。

(2) 生体位子宮運動に対する作用

Estradiol benzoate 0.06mg/kgを2日間皮下投与して発情させた未経産ウサギ(1.8～2.6kg, 日本白色種)を6匹使用した。動物をurethane(1.5g/kg.s.c.)麻酔下で背位に固定した後、耳介静脈よりpentobarbital sodium 3～5mg/kg/hを持続注入し、麻酔の状態を一定に保持した。子宮の自動運動は下腹部を切開して子宮を露出した後、一側の子宮角をセルフィンで懸垂し、FD-pick up(TB-611T, 日本光電)及び歪圧力用アンプ(AP-620G, 日本光電)を用いてポリグラフ(RM-6000, 日本光電)に記録した。また、呼吸・血圧及び心拍数の変化を同時モニターした。Fleroxacinは、耳介静脈より注入した。

(3) 生体位膀胱運動に対する作用

日本白色種雄性ウサギ(2.4～2.7kg)を6匹使用した。動物をurethane(1.5g/kg.s.c.)麻酔下で背位に固定し前述と同様にpentobarbital sodiumの持続注入により麻酔の安定化を図った。膀胱運動は尿道口より挿入したカテーテルを介して膀胱内に一定量の温生理食塩液(約37℃)を注入し、電気刺激(25Hz, 6msec, 15V)によって生じ

る膀胱内圧の変化を低圧トランスジューサ(LPU-0.1, 日本光電)及び歪圧力用アンプ(AP-620G, 日本光電)を用いてポリグラフ(RM-6000, 日本光電)に記録した。さらに、呼吸・血圧及び心拍数の変化を同時モニターした。なお、腎臓からの尿は尿管に挿入したカニューレを介して体外に排出した。また、電気刺激は膀胱壁の血管の一部を剝離した後双極白金電極を装着し、電子管刺激装置(MSE-3R, 日本光電)を用いて3分間隔で5秒間刺激を加えた。Fleroxacinは耳介静脈より注入した。

3) 腸管輸送能に対する作用

24時間絶食したICR系雄性マウス(24～28g)を1群10匹使用した。動物に10%アラビアゴム溶液に懸濁した5%炭素末懸濁液0.1ml/10g body weightを経口投与し、30分後に頸椎脱臼により殺して腸管を摘出した。十二指腸起始部から炭素末の到達先端までの長さを測定し、小腸の全長に対する炭素末の輸送率(%)を算出した。被験薬物は、炭素末懸濁液投与1時間(但し、atropine sulfateは30分)前に経口投与した。

4) 隣膜に対する作用

体重2.3～2.8kgのネコ(雌雄、雑種)を1群2～3匹使用した。Urethane 500mg/kg+ α -chloralose 40mg/kgの腹腔内投与によって麻酔した後、頸部交感神経の節前線維を周囲組織から分離露出し、白金双極電極上に固定した。刺激は、電気刺激装置(SEN-3201, 日本光電)によって、20Hz, 1msec, 4Vを15秒間、5分間隔で与えた。隣膜の収縮は、筋張力計(SB-1T, 日本光電)を介し、ポリグラフ(RM-85, 日本光電)上に記録した。被験薬物は、橈側皮静脈から注入した。

4. その他の作用

1) 分泌に対する作用

(1) 胃液分泌に対する作用

24時間絶食したWistar系雄性ラット(210～260g)を1群10匹使用した。

Ether麻酔下で動物の上腹部を切開し、SHAYらの方法⁴⁾により胃・十二指腸結合部を結紮した後、切開創を縫合した。4時間後に動物を撲殺して胃を摘出し、常法に従って胃内に貯留した胃液の液量、酸度及びpepsin活性を測定した。遊離及び総酸度は中和滴定法(0.1N NaOH溶液、指示薬：Toepfer試薬, 1%phenolphthalein溶液)で、pepsin活性はANSON法⁵⁾により測定した。被験薬物は、生理食塩液に懸濁もしくは溶解し幽門結紮直後に皮下投与した。

(2) 胆汁分泌に対する作用

24時間絶食したWistar系雄性ラット(226～264g)を1群10匹使用した。動物をpentobarbital sodium(35mg/kg.i.p.)麻酔下で背位に固定し、開腹後総胆管にポリエ

チレン製カニューレを挿入した。腹壁を縫合した後、経時的に胆汁を採取し、常法に従って液量及び乾燥重量を測定した。被験薬物は、胆汁の採取開始1時間後に経口投与した。

2) 尿排泄に対する作用

18時間絶食したWistar系雄性ラット(190~228g)を1群10匹使用した。被験薬物を30ml/kgの割合で0.2%食塩液に懸濁して経口投与した後、動物を個別採尿ケージに入れ、経時的に尿量を測定した。24時間目までの蓄積尿については尿中電解質(Na^+ , K^+)量を蛍光分析法(日立-775, 日立製作所)で、尿中蛋白質量を比濁法(Exton法)⁶⁾により測定した。また、尿pH, 糖, ケトン体及び潜血反応をLabstix-II(マイルス・三共)を用いて調べた。

3) 抗炎症作用

(1) 血管透過性

1-9)-(1)酢酸writhingの透過性の項に同じ。

(2) 急性炎症性浮腫

Wistar系雄性ラット(190~266g)を1群10匹使用した。動物の後肢足蹠皮下に1% dextran溶液もしくは1% carrageenin懸濁液0.1ml/animalを投与した後経時的に足容積を測定し、浮腫率(%)を下記の式により算出した。

浮腫率(%) = 起炎薬物投与後の足容積 - 起炎薬物投与前の足容積 / 起炎薬物投与前の足容積 × 100

被験薬物は、起炎薬物投与1時間前に経口投与した。

4) 網内皮系機能に対する作用

ICR系雄性マウス(25~34g)を1群10匹使用した。被験薬物の最終投与1時間後に墨粒液(1.25% gelatin含有生理食塩液で5倍希釈したPelikan black ink液)0.1ml/10g body weightを尾静注し、0.5及び20分後に眼窩静脈叢より血液0.02mlを採取した。0.1M Na_2CO_3 溶液3ml中に血液を添加して溶血させた後、660nmで吸光度を測定し、貪食指数(K)を下記の式により算出した。

$$K = \frac{1}{t-t_0} \log \frac{C_0}{C}$$

C_0 : t_0 時の血中墨粒濃度

C : t 時の血中墨粒濃度

t_0 : 墨粒注入より初回採血までの時間

t : 墨粒注入より一定時間

$t-t_0=19.5\text{min}$

被験薬物は、墨粒液投与前の5日間連日経口投与(但し、hydrocortisoneは皮下投与)した。

5) 遅延型アレルギーに対する作用

ICR系雄性マウス(34~38g)を1群10匹使用した。動物の左後肢足蹠皮内に2% methylated bovine serum albumin(MBSA)溶液とFreund's complete adjuvantの等量乳濁液0.05ml/animal(MBSA, 0.5mg/animal)を注入し、

感作翌日より被験薬物を10日間連続経口投与した。最終投与後0.08% MBSA溶液0.05ml/animalを右後肢足蹠皮内に注入し遅延型アレルギー反応を誘発した。24時間後に右後肢足蹠の厚さをdial thickness gauge(Model-G, Peacock)で測定し、誘発前の測定値との差を浮腫強度として算出した。

6) ストレス潰瘍に対する作用

Wistar系雄性ラット(270~310g)を1群10匹使用した。被験薬物を経口投与して30分後に動物を高木らの方法⁷⁾に従ってストレス・ケージに入れ、 $23 \pm 1^\circ\text{C}$ の水槽中に胸部まで浸し拘束水浸ストレスを負荷した。16時間後にラットを撲殺して胃を摘出しBrodieらの方法⁸⁾に準じて2% formalin溶液で胃を簡易固定した。胃を大弯側に沿って切開した後、胃体部に発生した潰瘍の数並びに長さ(潰瘍係数: mm)を実体顕微鏡下で測定した。

7) 血糖に対する作用

18時間絶食したWistar系雄性ラット(168~210g)を1群10匹使用した。被験薬物を経口投与し、1, 2, 4及び6時間後に尾静脈より血液0.1mlを採取した。蒸留水1.1ml中に血液を添加して溶血させた後、1.8% $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 溶液0.4ml及び2% ZnSO_4 溶液0.4mlを加えて除蛋白した。3000rpmで10分間遠心した後、上清中のglucose量をglucose-oxidase法(Glucomesser, 東京臓器化学)で測定した。

8) 血清脂質に対する作用

18時間絶食したWistar系雄性ラット(182~218g)を1群10匹使用した。被験薬物を経口投与して2時間後に断頭放血により採血し常法に従って血清を分離した。血清中のtriglyceride量は酵素法(Triglyceride C II-test wako, 和光純薬)で、遊離脂肪酸量はITAYA-U法⁹⁾により測定した。

9) 血液凝固能に対する作用

Wistar系雄性ラット(224~285g)を1群10匹使用した。被験薬物を経口投与し、2及び5時間後にether麻醉下で腹部大静脈より血液を採取した。3.8% sodium citrate溶液を1/10容の割合で加えて脱カルシウムした後、1000rpmで5分間遠心し、多血小板血漿(PRP)を採取した。37℃の条件下でPRP 0.2mlに0.025M CaCl_2 溶液0.2mlを添加し、カルシウム再加凝固時間を測定した。

10) 溶血作用

日本白色種雄性ウサギ(2.6kg)の耳介静脈より血液1mlを採血した後、0.6% sodium citrate含有生理食塩液20mlを加えて2500rpmで5分間遠心し、血球沈渣を採取した。生理食塩液で3回洗浄した後、最終的に生理食塩液10mlを加えて血球浮遊液を作製した。この血球浮遊液0.25mlに0.2M リン酸緩衝液(pH7.4)0.25ml並びに同緩

衝液に溶解した被験薬液0.25mlを添加し、37℃で15分間 incubate した。室温に45分間放置した後、遠心(2500rpm, 5min)した。上清0.2mlを分取し、蒸留水3.3mlを加え、0.2Mリン酸緩衝液(pH7.4)から作った盲検を対照にして、550nmで吸光度を測定した。血球浮遊液0.25mlに蒸留水8.5mlを加え、溶血させたものを溶血度100%とし、溶血度(%)を求めた。

11) 神経筋接合部に対する作用

日本白色種雄性ウサギ(1.8~2.5kg)を6匹使用した。動物をurethane (1.5g/kg.s.c.)麻酔下で腹位に固定し、pentobarbital sodium 3~5mg/kg/hを持続注入して麻酔の水準を一定に保持した。常法に従って一側肢下腿部背面を切開した後、坐骨神経を露出して切断し脛骨神経-腓腹筋標本を作製した。脛骨神経の切断端に双極白金電極を当て、電子管刺激装置(MSE-3R, 日本光電)を用いて電気刺激(0.1Hz, 0.5msec, 0.7V)を加え、腓腹筋の攣縮をFD-pick up(TB-611T, 日本光電)及び歪圧力用アンプ(AP-620G, 日本光電)を用いてポリグラフ(RM-6000, 日本光電)に記録した。また呼吸・血圧及び心拍数を同時モニターした。

Fleroxacinは耳介静脈より一定の流速(1ml/min)で注入した。

12) 局所麻酔作用

Hartley系雄性モルモット(286~358g)を1群5匹使用した。被験薬液0.1mlを眼結膜のうに1分間作用させた後、一定時間毎に角膜をマンドリン線で10回刺激し閉眼回数を測定した。但し、完全に閉眼しない場合や反応の遅いものは1/2回とした。

13) 網膜電図に対する作用

動物は、体重1.8~4.3kgのネコ(雌雄)を1群4~5匹使用した。網膜電図(ERG)は、gallamine triethiodide 5~10mg/kg.i.m.で非動化後、直ちに気管を切開し、人工呼吸下で測定した。Atropine sulfate 2mg/kg.i.m.によって散瞳させ、暗室内に15分以上放置し暗順応状態にした後、眼前30cmの距離からレチノグラム用刺激装置(3G21-P, 三栄測器)を用いて、光量20Jouleを30秒に1回の頻度で5回閃光刺激した。ERGは、白金線で作製したリング電極を角膜表面に軽く接触させ角膜誘導法によって導出した。誘導されたERGは、オシロスコープ(VC-9, 日本光電)に時定数0.3秒で掃引し、アドスコープ(ATAC-210, 日本光電)によって5回加算平均した後、XYレコーダー(WX-4401, 渡辺測器)上に描記させた。なお、同時に大腿動脈から圧トランスジューサ(MPU-0.5, 日本光電)を介して、血圧をポリグラフ(RM-85, 日本光電)上に記録させた。被験薬物は、定速注入装置(microtube pump, MP-201, 東京理化器械)

を用いて、橈側皮静脈から20mg/kg/30minで注入した。

5. 統計処理

有意差の検定は、Studentのt検定, Mann-WhitneyのU検定, Fisherの直接確率計算により行い、危険率5%以下を有意差ありとした。

Ⅲ. 実験結果

1. 中枢神経系に対する作用

1) 一般症状に及ぼす影響

(1) ラット

Fleroxacin 100, 300及び1000mg/kg.p.o.をラットに1回投与し一般症状を観察したが、特に異常な症状は認められなかった。

(2) マウス

Fleroxacin 30mg/kg.p.o.は投与後一般症状に変化を与えなかった。100mg/kg.p.o.では投与30分~1時間後に群居行動の欠如や眼瞼下垂及び軽度の立毛等が6匹中1~2匹にみられた。300mg/kg.p.o.では投与15分~1時間後に自発もしくは探索行動の抑制、群居行動の欠如、腹臥、眼瞼下垂、体温の低下、軽度の呼吸抑制及び立毛等の症状が6匹中2~6匹にみられたが、これらの症状は投与4時間後にはほぼ消失した(Table 1)。1000mg/kg.p.o.では投与15分後より上記症状がほぼ全例に認められ、300mg/kgに比べ、より顕著であった。また、投与30分~2時間後には耳介、角膜、痛覚並びに後肢撤去反射の低下が6匹中1~3匹にみられた。これらの症状は投与6時間後にはほぼ消失した。

2) 自発運動に及ぼす影響

Fig. 1に示すごとく fleroxacin 100mg/kg.p.o.はマウスの自発運動量に有意な影響を与えなかった。しかし、300mg/kg.p.o.では投与1, 3時間後に、1000mg/kg.p.o.では投与0.5, 1, 3及び5時間後に自発運動量を有意($P < 0.01$)に減少し、抑制の強さは用量依存的であった。また、fleroxacin 1000mg/kg.p.o.の抑制作用はCPZ 5mg/kg.p.o.に比べて発現が速く、しかも、より顕著な作用であった。

3) 協調運動に及ぼす影響

Table 2に示すごとく、fleroxacin 100, 300及び1000mg/kg.p.o.はマウスの協調運動に有意な影響を与えなかった。CPZ 10mg/kg.p.o.では、投与1~2時間後に10匹中7~8匹のマウスが回転棒上より落下し有意($P < 0.01$)な協調運動の失調を認めた。

4) 筋弛緩作用

マウスの懸垂法及び傾斜板法の結果をTable 3に示す。Fleroxacin 100及び300mg/kg.p.o.では、両試験法で共に有意な筋弛緩作用を認めなかった。1000mg/kg.p.o.では、投与30分~1時間後に10匹中4~6匹のマウスが傾斜板

より落下し有意($P<0.05$, $P<0.01$)な筋弛緩作用を示した。しかし、懸垂法では有意な作用が認められず、CPZ 20mg/kg.p.o.に比べると作用時間は短かく弱いものであった。

5) 睡眠延長作用

Table 4に示すごとく、fleroxacin 100mg/kg.p.o.はマウスのthiopental sodiumによる睡眠時間に影響を与えなかった。しかし、300及び1000mg/kg.p.o.では投与量に依存した有意($P<0.01$)な睡眠時間の延長を認めた。また、fleroxacin 1000mg/kg.p.o.はCPZ 5mg/kg.p.o.とほぼ同程度の睡眠延長作用を示した。

6) 抗痙攣作用

Table 5, 6に示すごとく、fleroxacin 100, 300及び1000mg/kg.p.o.はマウスのpentetrazol, strychnine nitrateもしくはnicotine bitartrateによって惹起される間代性痙攣や強直性痙攣の発現をほとんど抑制せず、死亡率

にも影響を与えなかった。また、電撃刺激による強直性痙攣に対しても作用を及ぼさなかった。Phenobarbital sodium(PBS)100mg/kg.p.o.は薬物もしくは電撃刺激による痙攣や死亡の発現を有意($P<0.05$, $P<0.01$)に抑制した。

7) 痙攣誘発作用

Fleroxacin 800mg/kg.p.o.と17種の抗炎症薬との併用で痙攣を誘発したのはfenbufenのみであった(Table 7)。しかし、fleroxacinは600mg/kgでは、fenbufenとの併用で痙攣を誘発しなかった。

8) 抗レセルピン作用

Fig. 2, 3に示すごとくfleroxacin 100mg/kg.p.o.はマウスのreserpineによって起こる体温下降や眼瞼下垂に影響を与えなかった。300mg/kg.p.o.では投与1, 2時間後に、また、1000mg/kg.p.o.では、投与1~5時間後にreserpineによる体温下降を有意($P<0.05$, $P<0.01$)に増

Table 1. Observations of general state in mice administered with fleroxacin (300 mg/kg, p.o.)

Test description		Time after administration (h)						
		0.25	0.5	1	2	3	4	6
Consciousness		not observed						
Emotionality	antisocial behaviour	+ 4/6	+ 4/6	+ 4/6	+ 2/6	+ 1/6	0/6	0/6
Motor activity	spontaneous locomotion	↓3/6	↓6/6	↓6/6	↓5/6	↓4/6	↓2/6	0/6
	exploratory locomotion	↓3/6	↓6/6	↓6/6	↓6/6	↓4/6	↓2/6	0/6
Lower CNS excitation		not observed						
Motor incoordination		not observed						
Muscle tone		not observed						
Posture	prostrate	0/6	+ 3/6	+ 1/6	0/6	0/6	0/6	0/6
Reflexes	pinna cornea pain withdrawal	not observed						
Autonomic profiles	palpebral opening	H3/6 C1/6	H4/6	H3/6 C1/6	H2/6	0/6	0/6	0/6
	piloerection	+ 5/6	+ 5/6	+ 6/6	+ 4/6	+ 2/6	+ 1/6	0/6
	body temperature	0/6	↓2/6	↓2/6	0/6	0/6	0/6	0/6
	respiration	0/6	0/6	↓S3/6	0/6	0/6	0/6	0/6
Mortality		1 week total: 0/6						

Note: ↓; inhibited ↑; increased +; positive S; slight H; half C; closed
A/B: no. of animals (positive/tested)

強したが、眼瞼下垂に対しては作用を認めなかった。Imipramine hydrochloride 100mg/kg.p.o.はreserpineによる体温の低下や眼瞼下垂を有意($P<0.05$, $P<0.01$)に抑制した。

9) 鎮痛作用

(1) 酢酸writhing法

Table 8に示すごとく, fleroxacin 100及び300mg/kg.p.o.はマウスの酢酸によって誘発されるwrithingに影響を与えなかった。しかし, 1000mg/kg.p.o.では, wri-

thingの回数を66.2%と有意($P<0.01$)に抑制し, aspirin 200mg/kg.p.o.とほぼ同程度の鎮痛作用を認めた。

(2) 圧刺激法

Table 9に示すごとく, fleroxacin 100mg/kg.p.o.は投与2時間後に, 300及び1000mg/kg.p.o.は投与1~4時間後にマウスの尾根部の閾値圧を有意($P<0.05$, $P<0.01$)に増大し, 鎮痛係数も投与量に依存して有意($P<0.01$)に上昇した。また, fleroxacin 1000mg/kg.p.o.はaminopyrine 100mg/kg.p.o.とほぼ同程度の鎮痛作用を示

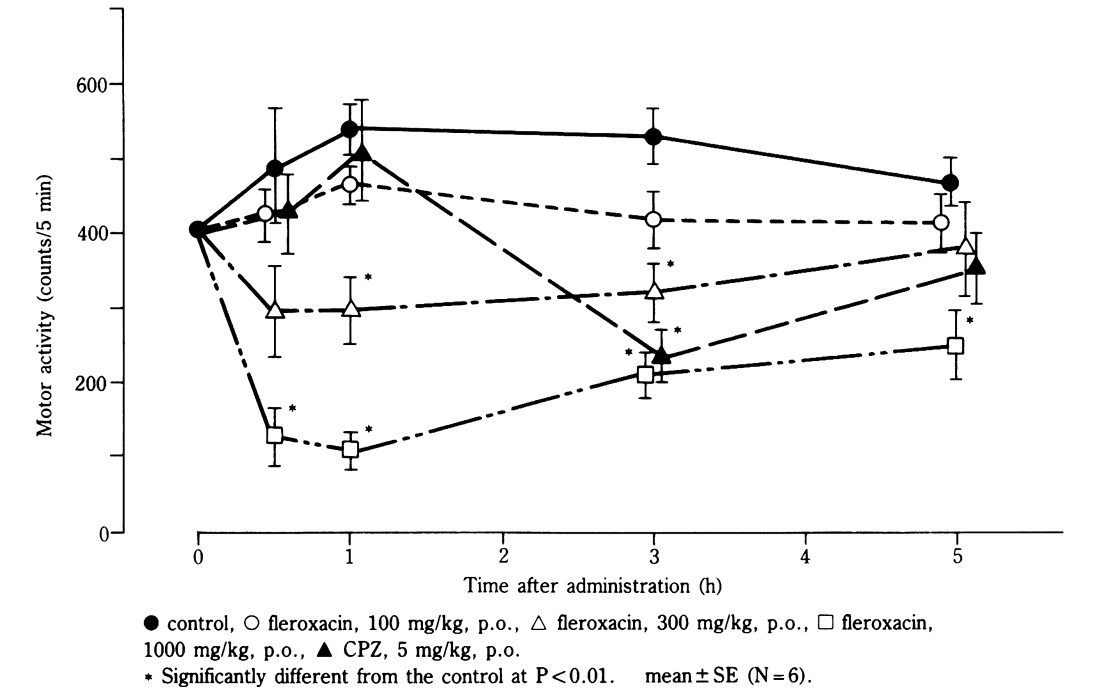


Fig. 1. Effects of fleroxacin and chlorpromazine hydrochloride (CPZ) on spontaneous motor activity in mice.

Table 2. Effects of fleroxacin and chlorpromazine hydrochloride (CPZ) on the rotating rod test in mice

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	Inhibition of performance (inhibited/used)							
		time after administration (h)							
		0	0.5	1	2	3	4	5	6
Control	—	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Fleroxacin	100	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Fleroxacin	300	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Fleroxacin	1000	0/10	1/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
CPZ	10	0/10	2/10	8/10*	7/10*	2/10	2/10	0/10	0/10

* Significantly different from the control at $P<0.01$

した。

10) 鎮咳作用

Table 10に示すごとく, fleroxacin 100, 300及び1000mg/kg.p.o.はモルモットの機械的刺激による発咳に影響を与えなかった。CPZ 15mg/kg.i.p.では投与後0.5, 2, 3, 4時間後に有意($P<0.05$, $P<0.01$)な鎮咳作用を認めた。

11) 条件回避反応に対する作用

Table 11に示すごとく, fleroxacin 100, 300及び1000mg/kg.p.o.はラットの条件回避反応に有意な影響を与えなかった。CPZ 20mg/kg.p.o.は投与3~6時間後に条件回避反応を有意($P<0.05$, $P<0.01$)に抑制した。

12) 体温に対する作用

(1) ラット及びマウスの正常体温

Fig. 4に示すごとく, fleroxacin 100mg/kg.p.o.はラットの正常体温に影響を与えなかった。また, 300及び1000mg/kg.p.o.ではそれぞれ, 投与1, 1.5及び2時間後に直腸温は僅かに低下($P<0.05$)したが, CPZ 30mg/

kg.p.o.に比べると極めて弱い作用であった。一方, Fig. 5に示すごとく, fleroxacin 100, 300及び1000mg/kg.p.o.は投与30分後より, マウスの正常体温を投与量に依存して有意($P<0.05$, $P<0.01$)に低下させ, その作用はラットの場合よりも顕著であった。また, fleroxacin 1000mg/kg.p.o.の作用はCPZ 10mg/kg.p.o.に比べて発現が速く, 体温の低下度はほぼ同程度であった。

(2) 発熱ウサギの体温

Fig. 6に示すごとく, fleroxacin 100mg/kg.p.o.はTTGによって惹起した発熱にほとんど影響を与えなかった。しかし, 300mg/kg.p.o.では投与1.5時間後に, 1000mg/kg.p.o.では投与1.5~4時間後に直腸温は投与量に依存して有意($P<0.01$, $P<0.05$)に低下した。Fleroxacin 1000mg/kg.p.o.はaminopyrine 100mg/kg.p.o.とほぼ同程度の解熱作用を示した。

13) 脳液に対する作用

Fleroxacinは5mg/kg.i.v.でネコの慢性自発脳波に対し一過性の覚醒化を示したが, 行動上変化は観察されなか

Table 3. Effects of fleroxacin and chlorpromazine hydrochloride (CPZ) on the traction and inclined plane test in mice

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	Inhibition of performance (inhibited/used)							
		time after administration (h)							
		0	0.5	1	2	3	4	5	6
Traction test									
Control	—	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Fleroxacin	100	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Fleroxacin	300	0/10	0/10	1/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Fleroxacin	1000	0/10	0/10	2/10	2/10	0/10	0/10	0/10	0/10
CPZ	20	0/10	9/10**	10/10**	10/10**	10/10**	8/10**	8/10**	6/10**
Inclined plane test									
Control	—	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Fleroxacin	100	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Fleroxacin	300	0/10	0/10	1/10	1/10	1/10	0/10	0/10	0/10
Fleroxacin	1000	0/10	4/10*	6/10**	2/10	0/10	0/10	0/10	0/10
CPZ	20	0/10	8/10**	10/10**	10/10**	10/10**	10/10**	8/10**	7/10**

*, ** Significantly different from the control at $P<0.05$ and $P<0.01$, respectively.

Table 4. Effects of fleroxacin and chlorpromazine hydrochloride (CPZ) on the narcosis induced by thiopental in mice

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	Number of animals	Sleeping time (min)
Control	—	10	5.57±0.37
Fleroxacin	100	10	6.26±0.53
Fleroxacin	300	10	9.21±0.68*
Fleroxacin	1000	10	16.22±0.97*
CPZ	5	10	14.27±1.10*

Drug was administered 60 minutes before the thiopental sodium (40 mg/kg, i.v.) dosing.

* Significantly different from the control at $P<0.01$. mean±SE

った。Fig. 7に示すごとく、10mg/kg.i.v.では覚醒パターンは投与終了後15分程度持続した後、投与前の状態に回復した。症状として舌なめずりが認められたが行動上特に興奮症状は認められなかった。20mg/kg.i.v.では更に脳波の覚醒時間が延長し、行動上もやや興奮的であった。

- 14) 脊髄反射に対する作用
- Fleroxacin 5及び10mg/kg.i.v.ではネコのMSR及びPSRに対する影響は認められなかった(Fig. 8)。
2. 呼吸・循環器系に対する作用

- 1) 麻酔ウサギ
- 血圧、心拍数、呼吸及び心電図に対するfleroxacinの影響をFig. 9に示した。3及び10mg/kg.i.v.では全測定項目に対する影響は認められなかったが、30mg/kg.i.v.では血圧のみが12%低下した。
- 2) 麻酔イヌ
- 血圧、心拍数、呼吸及び血流量に対するfleroxacinの影響をFig. 10に示した。5mg/kg.i.v.で影響はほとんど認められなかった。10mg/kg.i.v.では一過性の血圧低下(23%)及び大腿動脈血流量の増加(60%)が認められた。

Table 5. Effects of fleroxacin and phenobarbital sodium (PBS) on convulsions induced by pentetrazol, strychnine or nicotine in mice

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	Clonic convulsion	Tonic convulsion	Death
		(inhibited/used)		
Pentetrazol convulsion				
Control	—	0/10	0/10	0/10
Fleroxacin	100	0/10	0/10	0/10
Fleroxacin	300	0/10	0/10	0/10
Fleroxacin	1000	0/10	0/10	0/10
PBS	100	10/10**	10/10**	10/10**
Strychnine convulsion				
Control	—		0/10	0/10
Fleroxacin	100		0/10	0/10
Fleroxacin	300		1/10	2/10
Fleroxacin	1000		0/10	0/10
PBS	100		0/10	9/10**
Nicotine convulsion				
Control	—	0/10	0/10	0/10
Fleroxacin	100	0/10	0/10	0/10
Fleroxacin	300	0/10	0/10	0/10
Fleroxacin	1000	0/10	0/10	0/10
PBS	100	5/10*	10/10**	10/10**

Drug was administered 60 minutes before the pentetrazol (100 mg/kg, i.p.), strychnine nitrate (1.5 mg/kg, i.p.) or nicotine tartrate (2 mg/kg, i.v.) dosing.

*, ** Significantly different from the control at P<0.05 and P<0.01, respectively.

Table 6. Effects of fleroxacin and phenobarbital sodium (PBS) on convulsions induced by electroshock in mice

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	Tonic convulsion	Death
		(inhibited/used)	
Control	—	0/10	8/10
Fleroxacin	100	0/10	9/10
Fleroxacin	300	0/10	8/10
Fleroxacin	1000	0/10	9/10
PBS	100	10/10*	10/10

Drug was administered 60 minutes before the electronic stimulation (300 msec, 150 v).

* Significantly different from the control at P<0.01.

心拍数，呼吸及び心電図にはほとんど影響は認められなかった。

3) 無麻酔・無拘束ネコ

Fleroxacin 10mg/kg/10minの静脈内定速持続注入では血圧の変化はほとんど認められないが，心拍数は23.6%の増加が認められた(Fig. 11)。

4) 動脈血流量に対する作用

Fig. 12に示すごとく，fleroxacin 3及び10mg/kg.i.v.は，ウサギの総頸動脈血流量にほとんど影響を与えなかった。30mg/kg.i.v.では，投与2分後に平均血流量を約10%減少したが，30分後には正常レベルに回復した。

5) 摘出右心房の自動運動に対する作用

Fig. 13に示すごとく，fleroxacinは 3×10^{-4} g/ml以下の濃度ではモルモットの摘出右心房の自動運動に対し影響を与えなかった。Isoproterenol hydrochloride(Iso) 3×10^{-9} g/mlは自動運動に対し陽性変時及び変力作用を示した。また，ACh 1×10^{-7} g/mlでは逆に陰性変時及び変力作用が認められた。

6) 摘出耳介血管に対する作用

Fig. 14に示すごとく，fleroxacinは100，300及び1000 μ gを注入してもウサギの摘出耳介血管の灌流量に影響を与えなかった。Papaverine hydrochloride(Pap)50 μ gでは灌流量の著明な増加が認められた。

3. 平滑筋・自律神経系に対する作用

1) 摘出平滑筋に対する作用

(1) 摘出回腸の収縮に対する作用

Fleroxacin $1 \times 10^{-5} \sim 3 \times 10^{-4}$ g/mlの濃度では，モルモットの摘出回腸平滑筋の緊張に影響を与えなかった。また，Fig. 15に示すごとく，上述の濃度ではACh，His及びBaCl₂による回腸の収縮に対してもほとんど作用を及ぼさなかった。

(2) 摘出輸精管の収縮に対する作用

Fleroxacinは， 3×10^{-4} g/ml以下の濃度では，ラットの摘出輸精管平滑筋の緊張に影響を与えなかった。また，Fig. 16に示すごとく， 1×10^{-5} g/mlの濃度ではNAによる輸精管の収縮にほとんど作用を及ぼさなかった。 1×10^{-4} 及び 3×10^{-5} g/mlの濃度では，NAによる輸精管の収縮を僅かに抑制したが，phentolamine mesylate 1×10^{-7} g/mlの拮抗作用に比べると極めて弱いものであった。

(3) 摘出胃底条片の収縮に対する作用

Fleroxacin $1 \times 10^{-5} \sim 3 \times 10^{-4}$ g/mlの濃度では，ラットの摘出胃底平滑筋の緊張に影響を与えなかった。また，Fig. 16に示すごとく，上述の濃度範囲内では5-HTによる胃底条片の収縮に対してもほとんど作用を及ぼさなかった。

(4) 摘出気管の収縮及び弛緩に対する作用

Fleroxacinは， $1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-4}$ g/mlの濃度では，モルモットの摘出気管平滑筋に影響を与えなかったが， 3×10^{-4} g/mlの高濃度では筋を僅かに収縮した。また，Fig. 17に示すごとく， 1×10^{-5} g/mlの濃度では気管のHis

Table 7. Induction of convulsions by combined oral administration of fleroxacin and non-steroidal anti-inflammatory drugs in mice

Non-steroidal anti-inflammatory drug (mg/kg, p.o.)		Fleroxacin 800 mg/kg, p.o.	
		convulsion	mortality
Fenbufen	200	3/8	3/8
Ketoprofen	200	0/8	0/8
Flurbiprofen	200	0/8	0/8
Flufenamic acid	200	0/5	0/5
Pranoprofen	200	0/5	0/5
Naproxen	200	0/5	0/5
Alclofenac	200	0/5	0/5
Sulindac	200	0/5	0/5
Diffunisal	200	0/5	0/5
Tiaprofenic acid	200	0/5	0/5
Diclofenac·Na	200	0/5	0/5
Tiaramide·HCl	200	0/5	0/5
Aspirin	200	0/5	0/5
Ibuprofen	200	0/5	0/5
Mefenamic acid	200	0/5	0/5
Piroxicam	200	0/5	0/5
Indomethacin	100	0/5	0/5

Anti-inflammatory drugs were administered 20 min before fleroxacin treatment.

による収縮やAdrによる弛緩にもほとんど作用を及ぼさなかった。しかし、 1×10^{-4} 、 3×10^{-4} g/mlの高濃度では、Hisによる筋の収縮を濃度に依存して増強した。

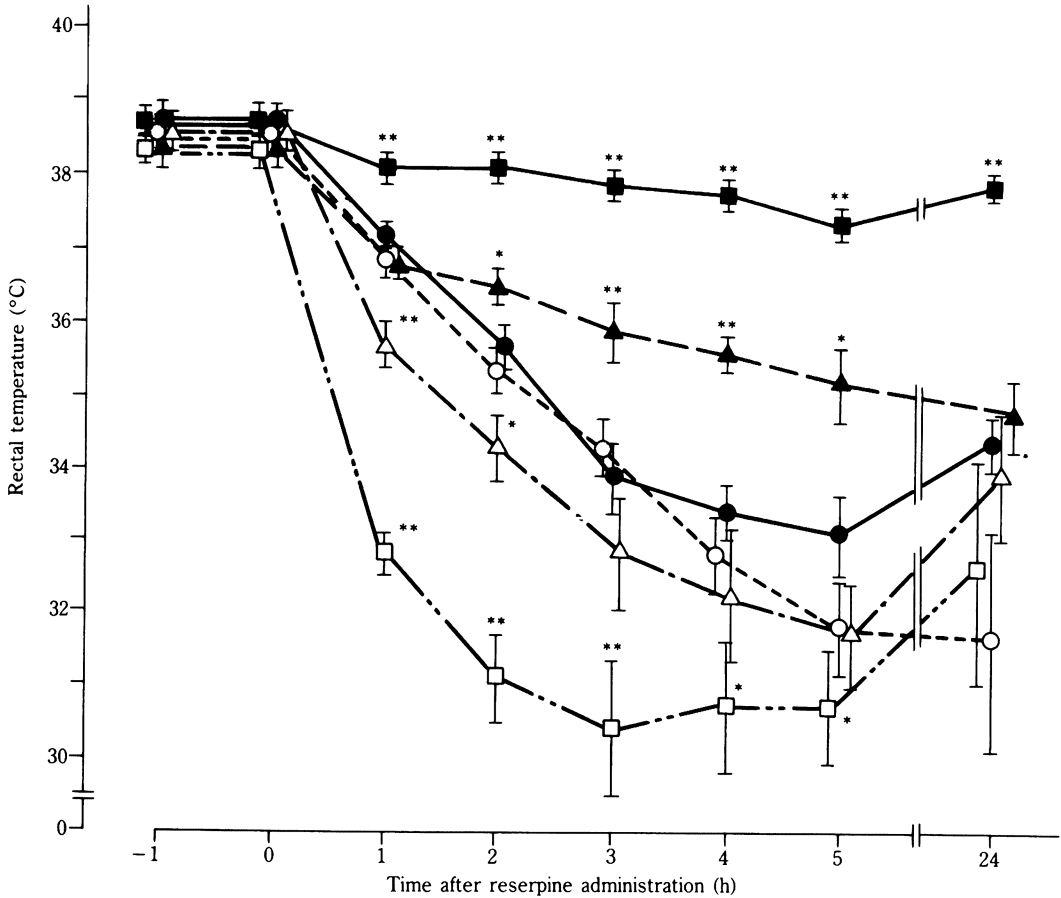
(5) 摘出回腸の自動運動に対する作用

ウサギの摘出回腸の自動運動に対するfleroxacinの影響をFig. 18に示す。 $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-5}$ g/mlの濃度では回腸の自発収縮にほとんど影響を与えなかった。 1×10^{-4} g/ml以上の高濃度では、自動運動の振幅を濃度に依存して持続的に抑制(約20～50%)したが、収縮頻度に

は作用を認めなかった。また、これらの作用は洗浄により回復する可逆的なものであった。

(6) 摘出子宮の自動運動に対する作用

非妊娠発情もしくは妊娠ラットの摘出子宮の自動運動に対するfleroxacinの影響をFig. 19, 20に示す。 $1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-4}$ g/mlの濃度では両子宮筋の自発収縮に影響を与えなかった。 3×10^{-4} g/mlの高濃度では、発情子宮の6例中4例に収縮頻度の減少を認めたが、振幅には作用を及ぼさなかった。また、妊娠子宮でも6例中2例



■ non-reserpine, ● reserpine, 2.5 mg/kg, i.v. (control),
○ reserpine + fleroxacin, 100 mg/kg, p.o., △ reserpine + fleroxacin, 300 mg/kg, p.o.,
□ reserpine + fleroxacin, 1000 mg/kg, p.o., ▲ reserpine + IPH, 100 mg/kg, p.o.

*, ** Significantly different from the control at $P < 0.05$ and $P < 0.01$, respectively. Drug was administered immediately before reserpine dosing. Each point represents the average of 10 animals. Vertical lines show the standard error.

Fig. 2. Effects of fleroxacin and imipramine hydrochloride (IPH) on hypothermy induced by reserpine in mice.

に収縮頻度や振幅の抑制を認めたが、 $\text{Iso } 1 \times 10^{-9} \text{ g/ml}$ に比べると極めて弱い作用であり、しかも洗浄により回復する可逆的なものであった。

2) 臓器運動に及ぼす影響

(1) 生体位胃・小腸運動に及ぼす作用

Fleroxacin 3及び10mg/kg.i.v.は、ウサギの生体位胃・小腸運動や胃筋電図に影響を与えなかった。また、Fig. 21に示すごとく、30mg/kg.i.v.の大量投与では、11匹中4匹に胃運動の僅かな抑制を、逆に11匹中7匹に小腸運動の亢進を認めたが、胃筋電図にはほとんど作用を及ぼさなかった。胃体部の運動に対するfleroxacinの抑制作

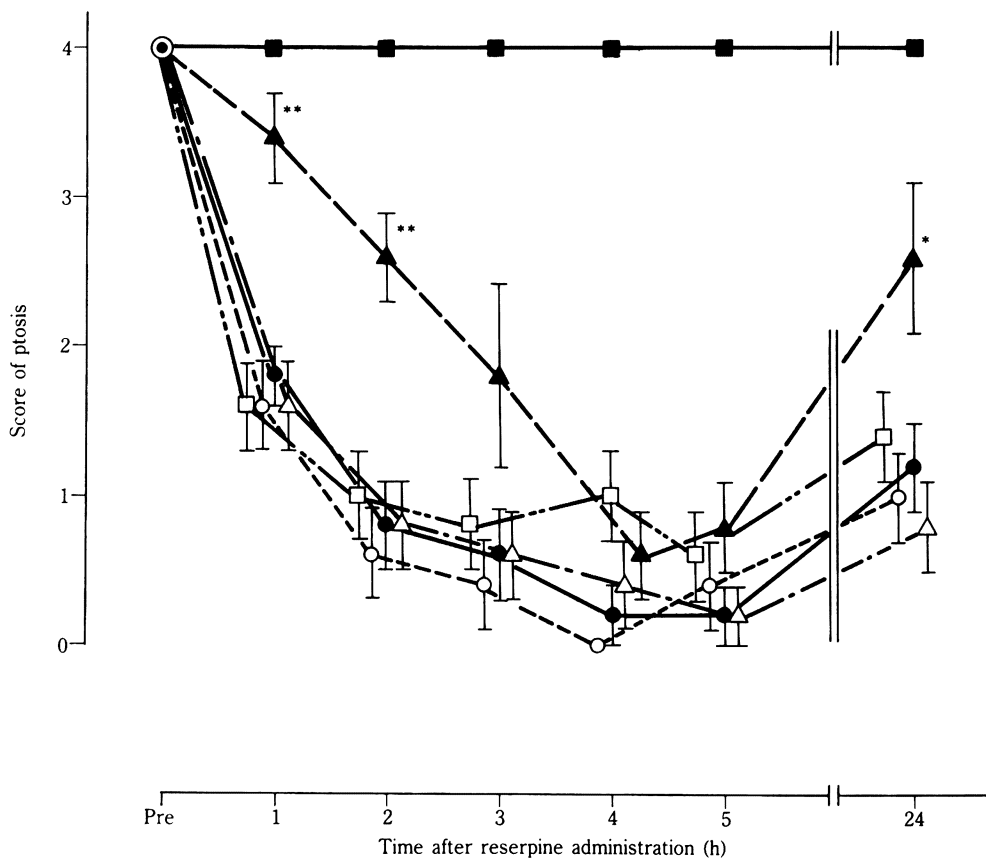
用はatropine sulfate 0.2mg/kg.i.v.に比べると極めて弱いものであった。

(2) 生体位子宮運動に対する作用

Fleroxacin 3及び10mg/kg.i.v.は、ウサギの生体位子宮運動に影響を与えなかった。また、Fig. 22に示すごとく、30mg/kg.i.v.の大量投与では6匹中1匹に子宮運動の僅かな抑制を認めたが、 $\text{Iso } 5 \mu\text{g/kg.i.v.}$ に比べると著しく弱い作用であった。

(3) 生体位膀胱運動に対する作用

Fleroxacin 3mg/kg.i.v.は、ウサギの電気刺激による膀胱内圧の上昇に影響を与えなかった。また、Fig. 23に



- non-reserpine, ● reserpine, 2.5 mg/kg, i.v. (control),
○ reserpine + fleroxacin, 100 mg/kg, p.o., △ reserpine + fleroxacin, 300 mg/kg, p.o.,
□ reserpine + fleroxacin, 1000 mg/kg, p.o., ▲ reserpine + IPH, 100 mg/kg, p.o.

*, ** Significantly different from the control at $P < 0.05$ and $P < 0.01$, respectively. Drug was administered immediately before reserpine dosing. Each point represents the average of 10 animals. Vertical lines show the standard error.

Fig. 3. Effects of fleroxacin and imipramine hydrochloride (IPH) on ptosis induced by reserpine in mice.

Table 8. Effects of fleroxacin and aspirin on writhing and permeability of dye into the peritoneal cavity induced by intraperitoneal injection of acetic acid in mice

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	Number of animals	Number of writhings	Permeability of dye (μg)
Control	—	10	65 ± 4	143 ± 18
Fleroxacin	100	10	64 ± 5 (1.5)	122 ± 18 (14.7)
Fleroxacin	300	10	63 ± 4 (3.1)	128 ± 18 (10.5)
Fleroxacin	1000	10	22 ± 4* (66.2)	69 ± 11* (51.7)
Aspirin	200	10	17 ± 5* (73.8)	42 ± 5* (70.6)

Drug was administered 60 minutes before the pontamine sky blue and acetic acid dosing. Numbers in parentheses indicate % inhibition compared to the control. * Significantly different from the control at P<0.01. mean ± SE

Table 9. Effects of fleroxacin and aminopyrine on antinociceptive activity in mice

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	Antinociceptive activity (g)						Analgesy index
		time after administration (h)						
		0	1	2	3	4	5	
Control	—	104 ± 4	103 ± 5	101 ± 4	103 ± 5	101 ± 4	102 ± 4	0.981 ± 0.017
Fleroxacin	100	104 ± 4	115 ± 5	119 ± 5*	113 ± 6	110 ± 4	107 ± 4	1.091 ± 0.024**
Fleroxacin	300	103 ± 3	132 ± 4**	128 ± 6**	119 ± 4*	115 ± 3*	111 ± 5	1.174 ± 0.022**
Fleroxacin	1000	103 ± 3	153 ± 9**	152 ± 9**	141 ± 7**	127 ± 8**	116 ± 6	1.344 ± 0.036**
Aminopyrine	100	103 ± 4	154 ± 7**	157 ± 6**	131 ± 6**	125 ± 7**	114 ± 5	1.337 ± 0.057**

Data are presented as mean ± standard error of 10 animals.
*, ** Significantly different from the control at P<0.05 and P<0.01, respectively.

Table 10. Effects of fleroxacin and chlorpromazine hydrochloride (CPZ) on cough reflex induced by mechanical stimulation in guinea pigs

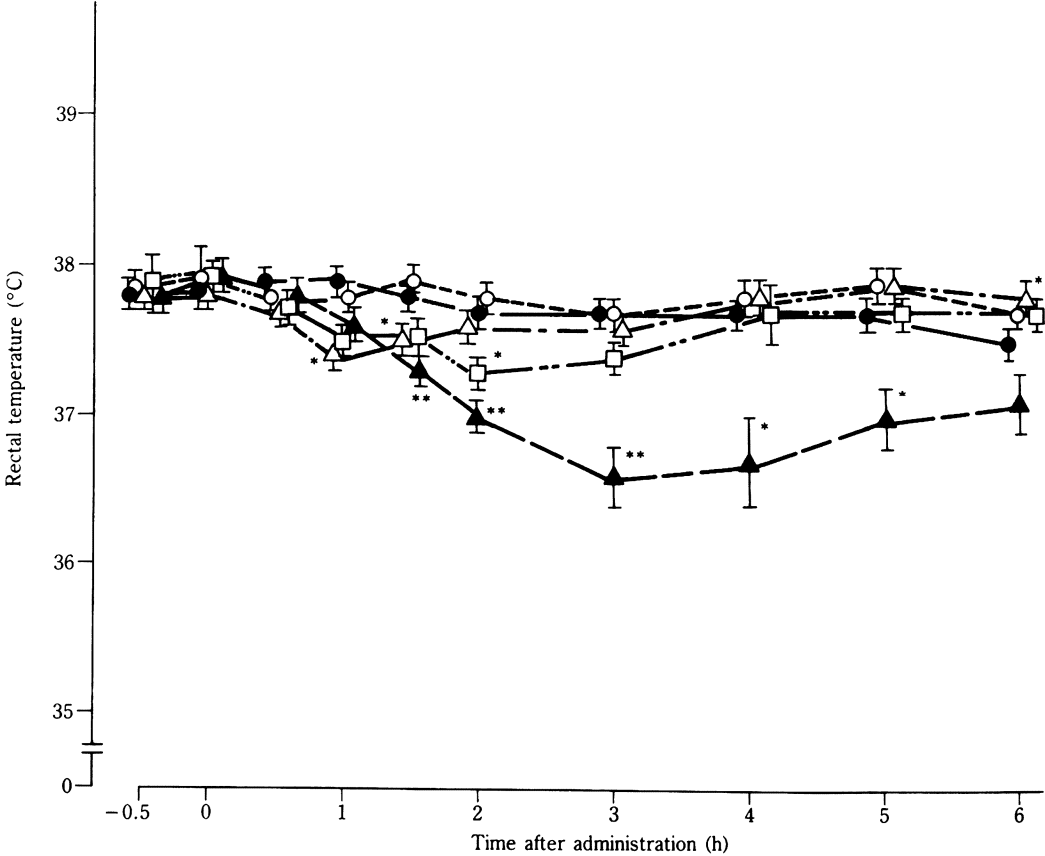
Treatment	Dose (mg/kg)	Route	Inhibition of cough reflex (inhibited/used)						
			time after administration (h)						
			0	0.5	1	2	3	4	5
Control	—	p.o.	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
Fleroxacin	100	p.o.	0/6	0/6	1/6	0/6	0/6	0/6	0/6
Fleroxacin	300	p.o.	0/6	0/6	0/6	1/6	1/6	1/6	1/6
Fleroxacin	1000	p.o.	0/6	0/6	0/6	0/6	1/6	1/6	1/6
CPZ	15	i.p.	0/6	4/6*	3/6	4/6*	5/6**	5/6**	0/6

*, ** Significantly different from the control at P<0.05 and P<0.01, respectively.

Table 11. Effects of fleroxacin and chlorpromazine hydrochloride (CPZ) on the conditioned avoidance response in rats

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	Inhibition of avoidance response (inhibited/used)						
		time after administration (h)						
		0	1	2	3	4	5	6
Control	—	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Fleroxacin	100	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10
Fleroxacin	300	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10
Fleroxacin	1000	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
CPZ	20	0/10	0/10	3/10	4/10*	6/10**	6/10**	4/10*

*, ** Significantly different from the control at P<0.05 and P<0.01, respectively.



● control, ○ fleroxacin, 100 mg/kg, p.o., △ fleroxacin, 300 mg/kg, p.o., □ fleroxacin, 1000 mg/kg, p.o., ▲ CPZ, 30 mg/kg, p.o.
*, ** Significantly different from the control at P<0.05 and P<0.01, respectively. Each point represents the average of 10 animals. Vertical lines show the standard error.

Fig. 4. Effects of fleroxacin and chlorpromazine hydrochloride (CPZ) on body temperature in rats.

示すごとく、10mg/kg.i.v.では6匹中2匹に、30mg/kg.i.v.では6匹中5匹に投与量に依存した抑制を認めたが、Pap 5mg/kg.i.v.に比べると劣っていた。

(4) 腸管輸送能に対する作用

Table 12に示すごとく、fleroxacin 100mg/kg.p.o.はマウスの腸管輸送能に影響を与えなかった。300及び1000mg/kg.p.o.では、炭素末の移動率を各々17.7%、12.2%抑制したが、対照群との間に有意差は認められなかった。Atropine sulfate 50mg/kg.p.o.は、腸管輸送能を21.6%有意($P<0.01$)に抑制した。

(5) 瞬膜に対する作用

Fleroxacinは10mg/kg.i.v.で、節前線維刺激による瞬膜収縮に対して影響を与えなかった(Table 13)。一方、

神経節遮断薬として知られるhexamethonium chloride (C_6)は1mg/kg.i.v.で、節前線維刺激による瞬膜収縮を著明に抑制した。

4. その他の作用

1) 分泌に対する作用

(1) 胃液分泌に対する作用

Table 14に示すごとく、fleroxacin 30、100及び300 mg/kg.s.c.は幽門結紮ラットの胃液分泌に影響を与えなかった。Atropine sulfate 1mg/kg.s.c.は胃液量や酸及びpepsin分泌量を有意($P<0.01$)に抑制した。

(2) 胆汁分泌に対する作用

麻酔下のラットの胆汁分泌に及ぼす影響をTable 15に示す。Fleroxacin 100及び300mg/kg.p.o.は、投与後2〜

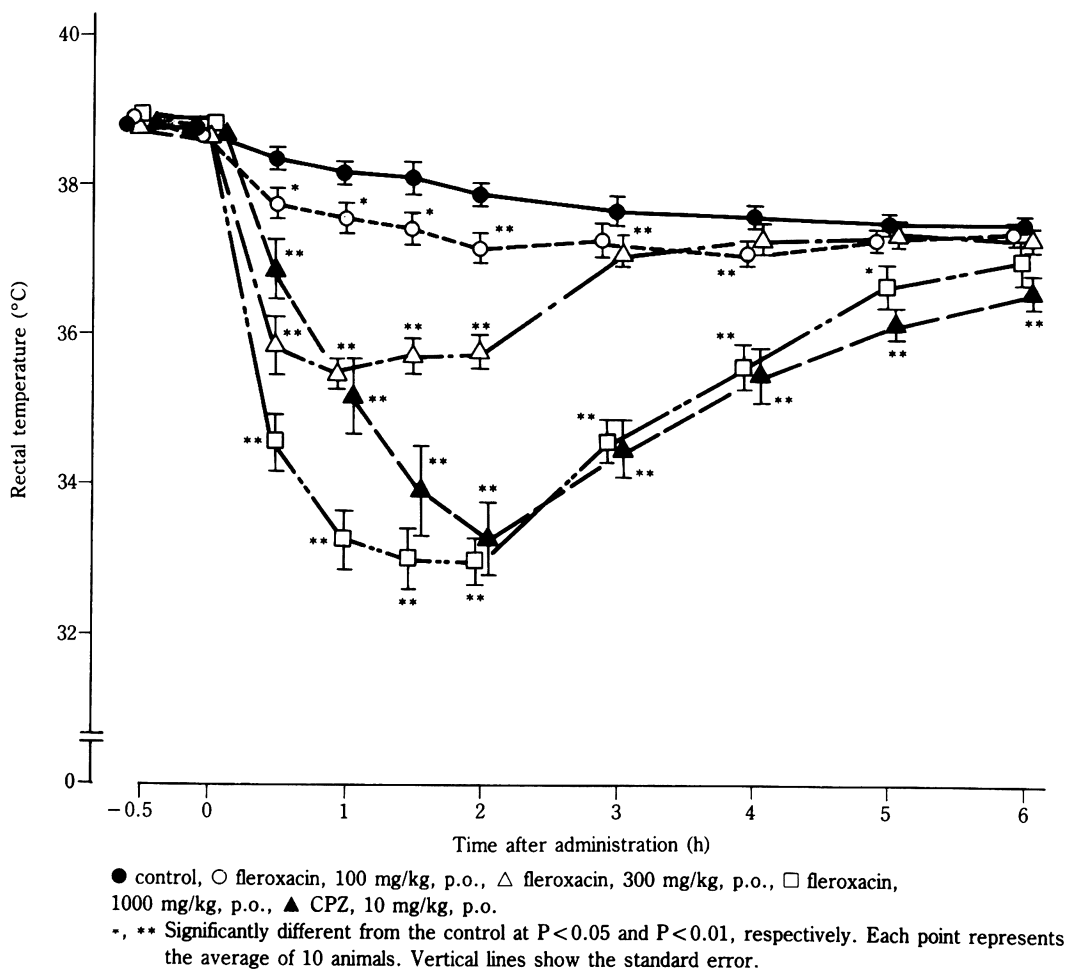


Fig. 5. Effects of fleroxacin and chlorpromazine hydrochloride (CPZ) on body temperature in mice.

3時間目より、1000mg/kg.p.o.では投与後0～1時間より5時間目まで単位時間当りの胆汁分泌量を有意($P<0.05$, $P<0.01$)に増加した。また、投与後2～5時間目に採取した胆汁の乾燥重量は、cholic acid 100mg/kg.i.p.とは逆に有意($P<0.05$, $P<0.01$)に減少した。

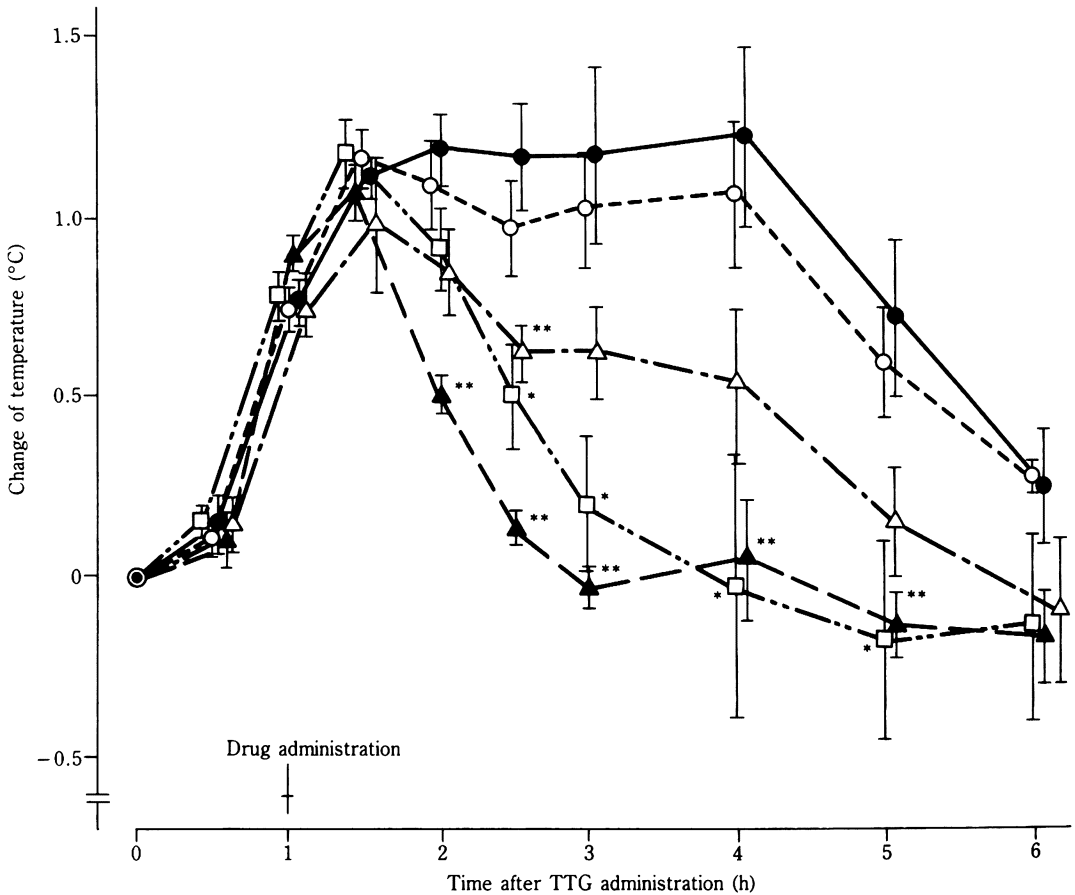
2) 尿排泄に対する作用

Table 16に示すごとく、floxacin 100mg/kg.p.o.は、食塩液を負荷したラットの尿排泄にほとんど影響を与えなかった。300及び1000mg/kg.p.o.では、投与2時間後の尿量を用量依存的に有意($P<0.05$, $P<0.01$)に減少したが、4時間後には対照群のレベルに復した。また、

1000mg/kg.p.o.では投与24時間後までの蓄積尿量が逆に有意($P<0.01$)に増大し、尿中の Na^+ や K^+ 量にも有意($P<0.01$)な増加がみられた。しかし、 Na^+/K^+ 比には差は認められなかった。一方、100mg/kg.p.o.以上では、24時間蓄積尿中にケトン体が投与量に依存して検出されたが、蛋白質、pH、糖及び潜血反応には異常を認めなかった。Hydrochlorothiazide 25mg/kg.p.o.は投与2～24時間後の尿排泄量を有意($P<0.01$)に増加し、尿中の電解質量や Na^+/K^+ 比にも有意($P<0.01$)な上昇がみられた。

3) 抗炎症作用

(1) 血管透過性



● control, ○ floxacin, 100 mg/kg, p.o., △ floxacin, 300 mg/kg, p.o., □ floxacin, 1000 mg/kg, p.o., ▲ aminopyrine, 100 mg/kg, p.o.

*, ** Significantly different from the control at $P<0.05$ and $P<0.01$, respectively. Drug was administered 60 minutes after TTG dosing. Each point represents the average of 6 animals. Vertical lines show the standard error.

Fig. 6. Effects of floxacin and aminopyrine on hyperthermy induced by TTG in rabbits.

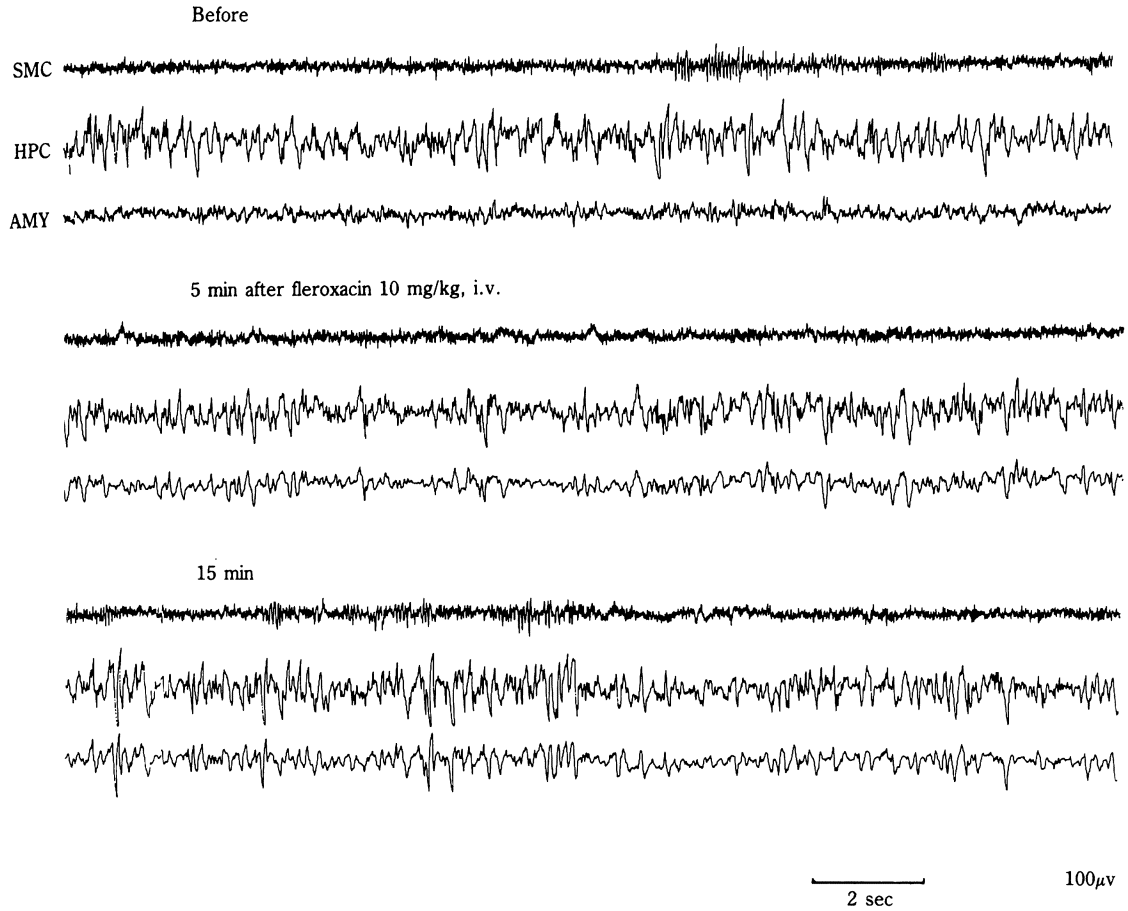


Fig. 7. Effects of fleroxacin on spontaneous EEG patterns of the sensory-motor area of the cortex (SMC), hippocampus (HPC) and amygdala (AMY) in cat.

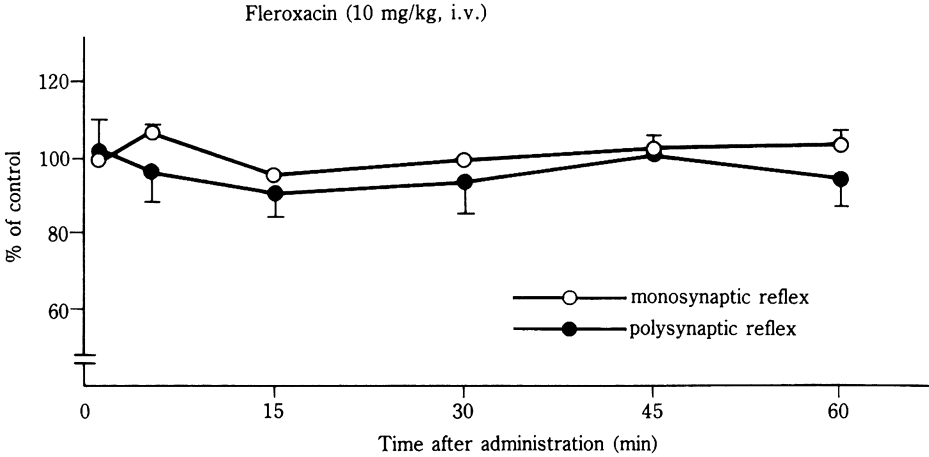
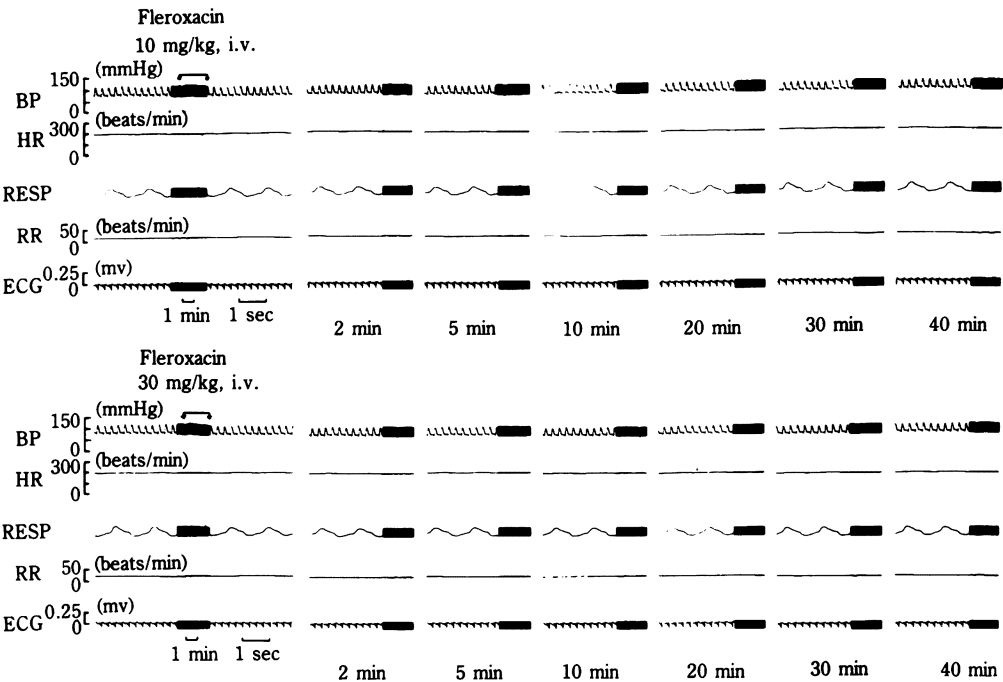


Fig. 8. Influence of fleroxacin on spinal reflex in spinal cats. mean $\pm$ SE (N=3)



BP: blood pressure, HR: heart rate, RESP: respiration, RR: respiratory rate, ECG: electrocardiogram

Fig. 9. Effects of fleroxacin on blood pressure, heart rate, respiration and electrocardiogram in an anesthetized rabbit.

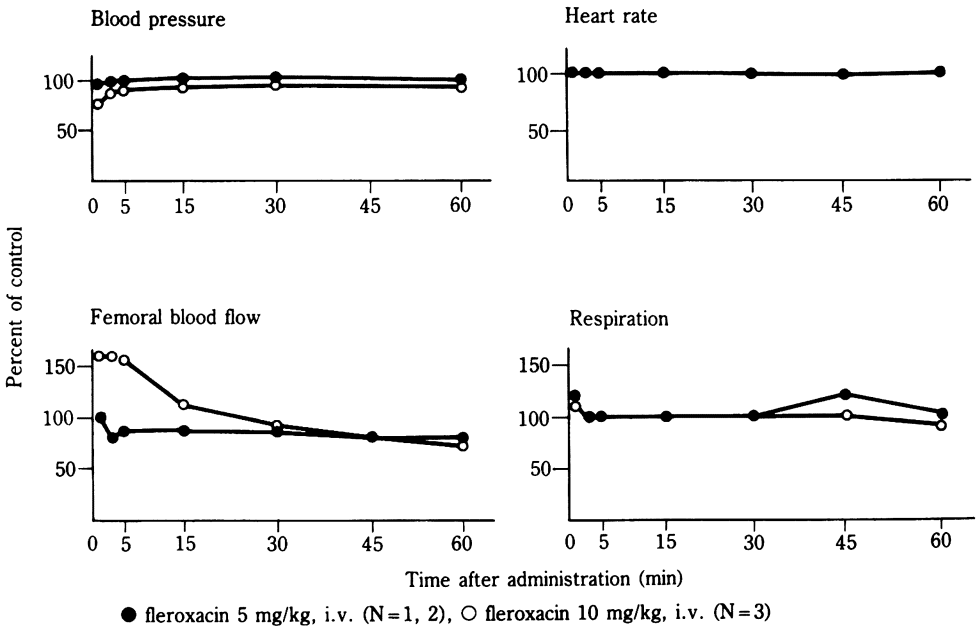


Fig. 10. Effects of fleroxacin on blood pressure, heart rate, femoral blood flow and respiration in anesthetized dogs.

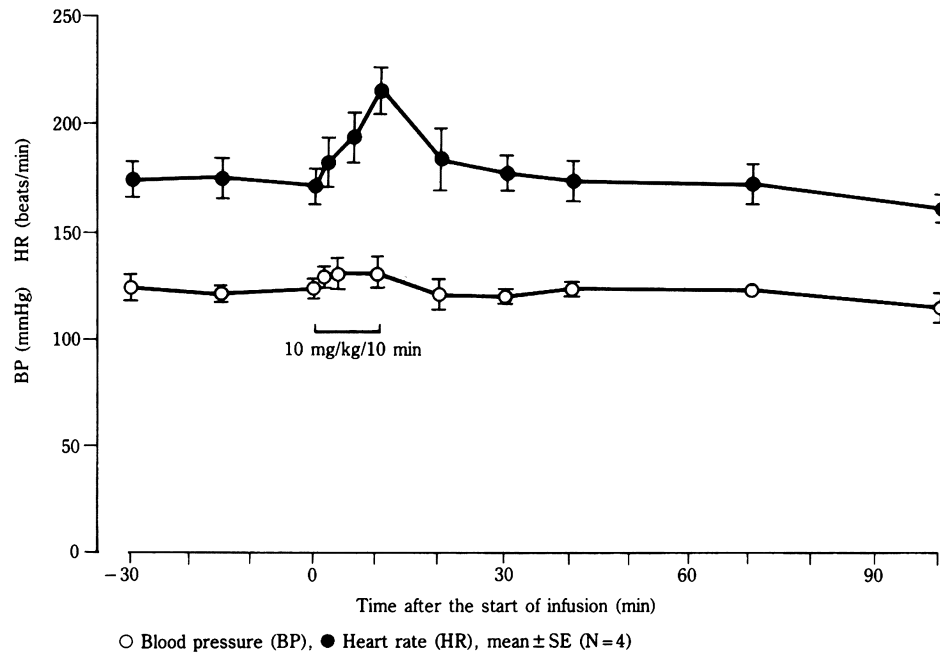


Fig. 11. Effects of intravenous infusion of fleroxacin on blood pressure and heart rate in conscious, unrestrained cats.

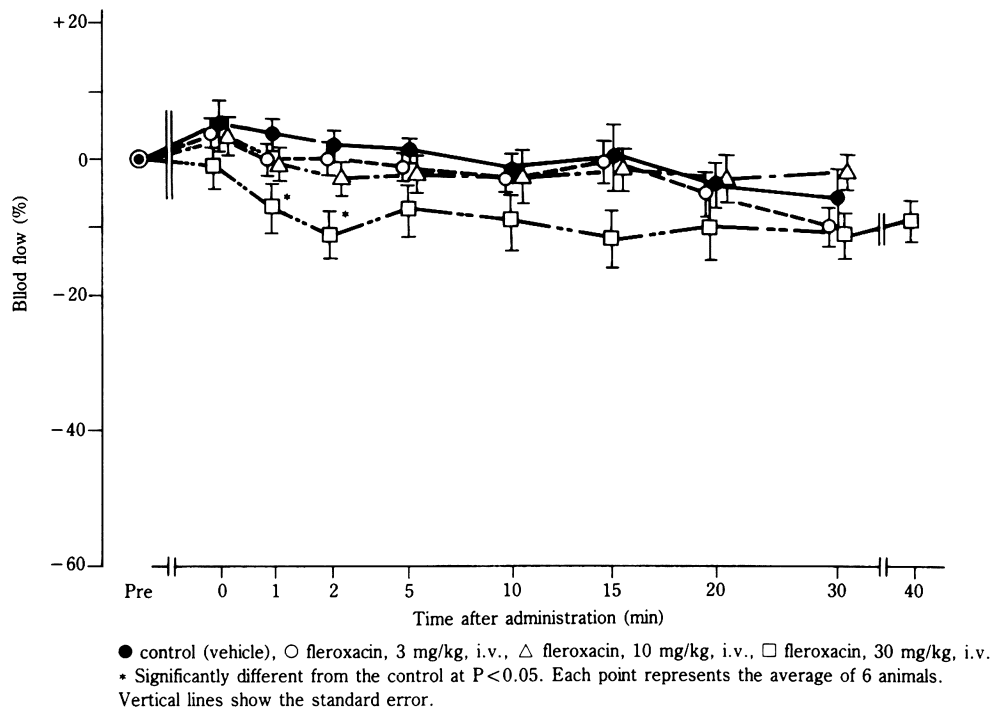


Fig. 12. Effects of fleroxacin on the blood flow of common carotid artery in anesthetized rabbits.

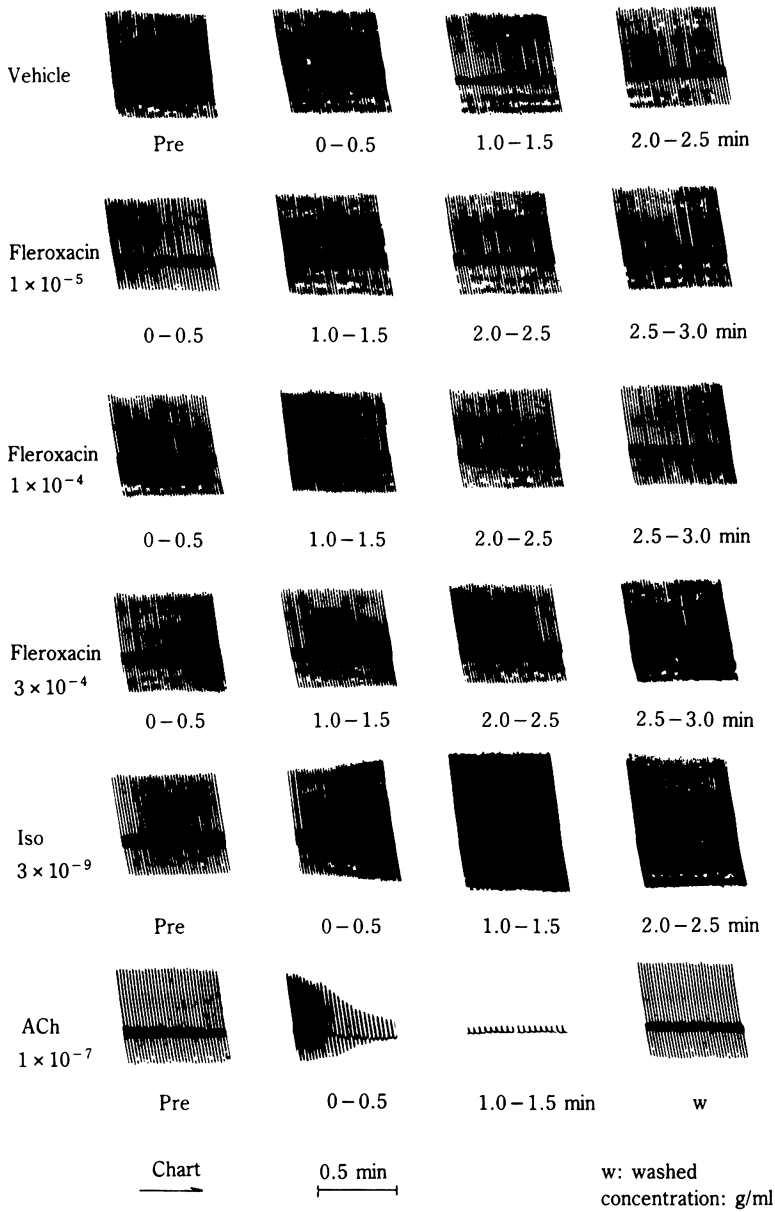


Fig. 13. Effects of fleroxacin *l*-isoproterenol hydrochloride (Iso) and acetylcholine chloride (ACh) on the spontaneous movement of isolated guinea pig atrium.

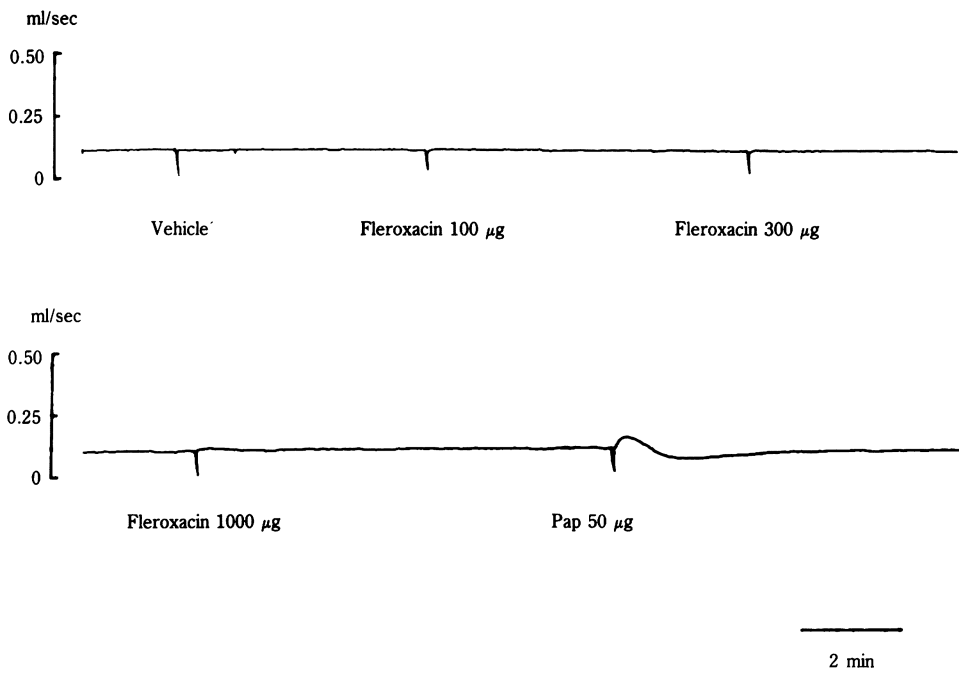


Fig. 14. Effects of fleroxacin and papaverine hydrochloride (Pap) on the flow in auricular vessel of isolated rabbit ear.

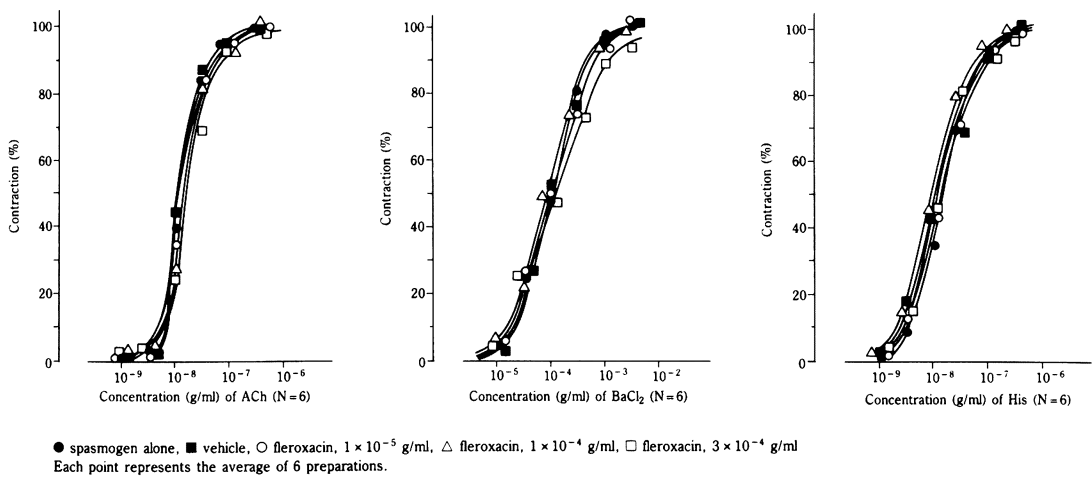


Fig. 15. Effects of fleroxacin on the contraction of isolated guinea pig ileum caused by various spasmogens.

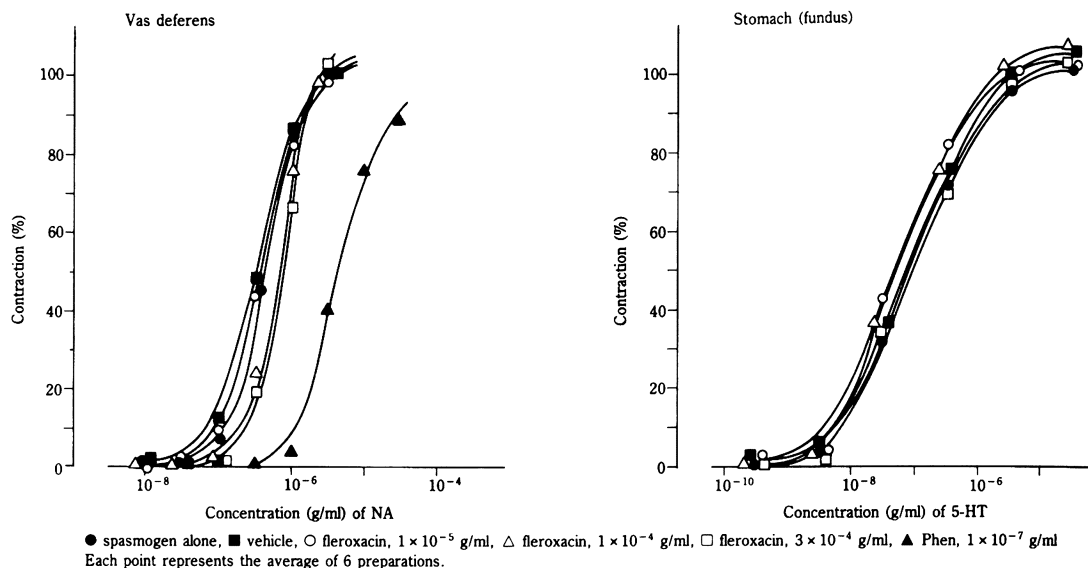


Fig. 16. Effects of feroxacin and phenolamine mesylate (Phen) on the contraction of isolated rat smooth muscle preparations caused by various spasmogens.

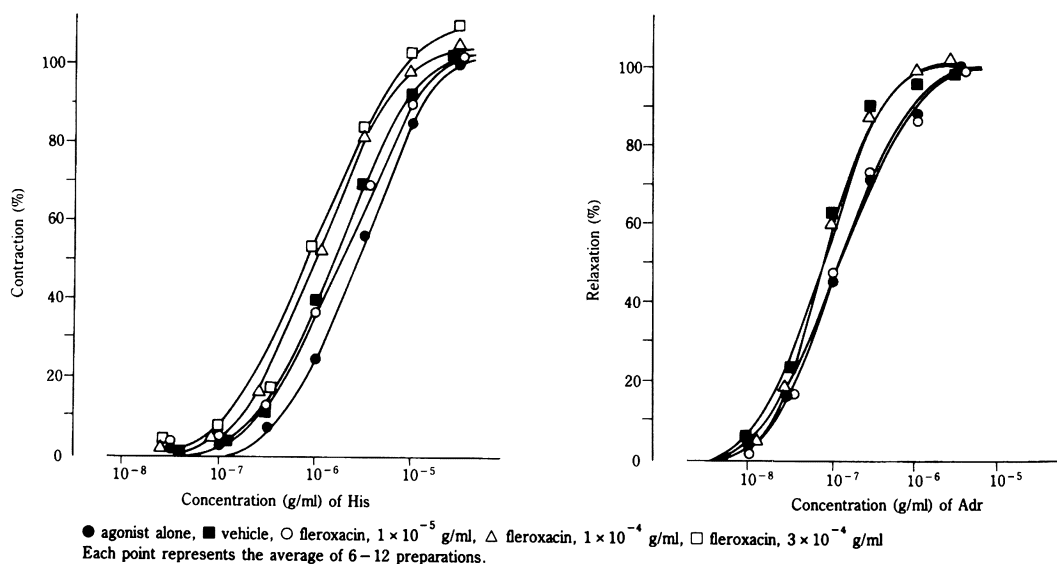


Fig. 17. Effects of feroxacin on the contraction or relaxation of isolated guinea pig trachea caused by various agonists.

Table 8に示すごとく, fleroxacin 100及び300mg/kg.p.o.は酢酸刺激によって誘発されるマウスの腹腔内への色素浸出にほとんど影響を与えなかった。1000 mg/kg.p.o.では色素の透過性を51.7%と有意($P<0.01$)に抑制したが, aspirin 200mg/kg.p.o.の作用に比べると劣っていた。

(2) 急性炎症性浮腫

Fig. 24, 25に示すごとく, fleroxacin 100mg/kg.p.o.はラットのdextranやcarrageeninによって起こる足蹠浮腫にほとんど影響を与えなかった。300及び1000 mg/kg.p.o.ではcarrageenin浮腫を投与量に依存して有意($P<0.05$, $P<0.01$)に抑制したが, dextran浮腫に対し

ては作用を及ぼさなかった。また, fleroxacin 1000mg/kg.p.o.のcarrageenin浮腫に対する抗炎症効果はphenylbutazone 100mg/kg.p.o.とはほぼ同程度のものではあった。

4) 網内皮系機能に対する作用

Table 17に示すごとく, fleroxacin 100及び300mg/kg.p.o.は, マウスの食食指数に有意な影響を与えなかった。1000mg/kg.p.o.では, 食食指数は 0.0117 ± 0.0013 と有意($P<0.01$)に低下し, 網内皮系機能の抑制が認められた。

5) 遅延型アレルギーに対する作用

Table 18に示すごとく, fleroxacin 100, 300及び1000mg/kg.p.o.は遅延型アレルギー反応であるマウスの

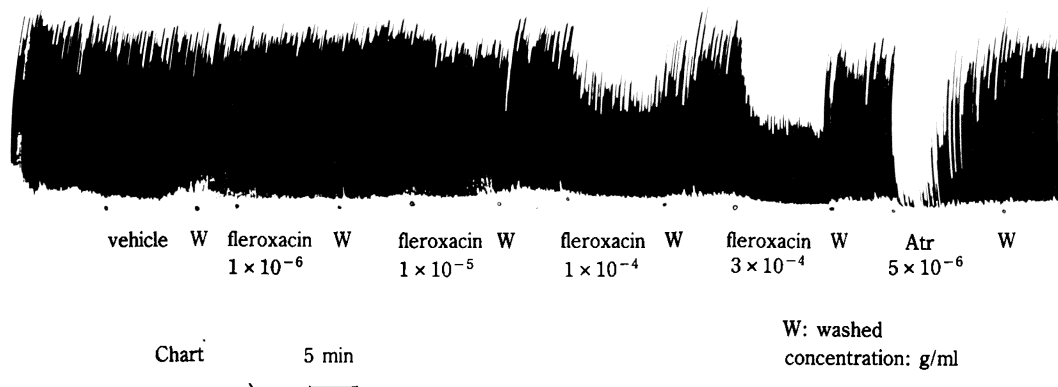


Fig. 18. Effects of fleroxacin and atropine sulfate (Atr) on the spontaneous movement of isolated rabbit ileum.

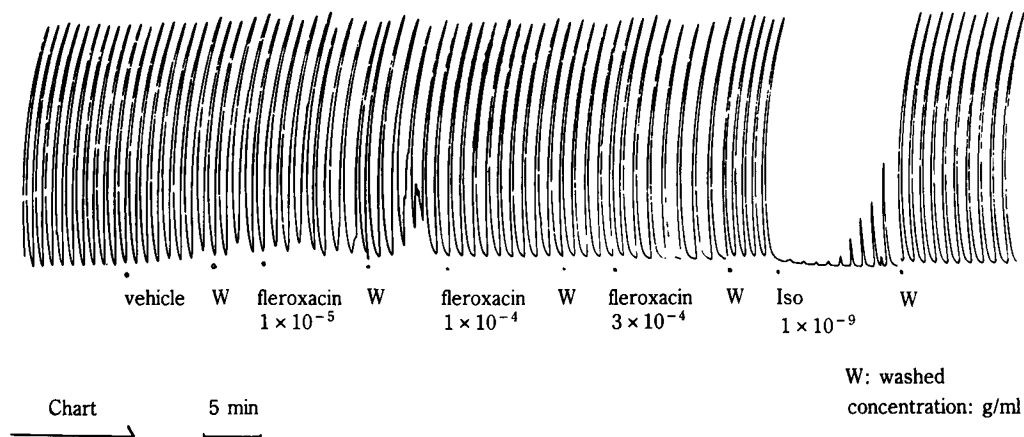


Fig. 19. Effects of fleroxacin and *l*-isoproterenol hydrochloride (Iso) on the spontaneous movement of isolated non-pregnant rat uterus.

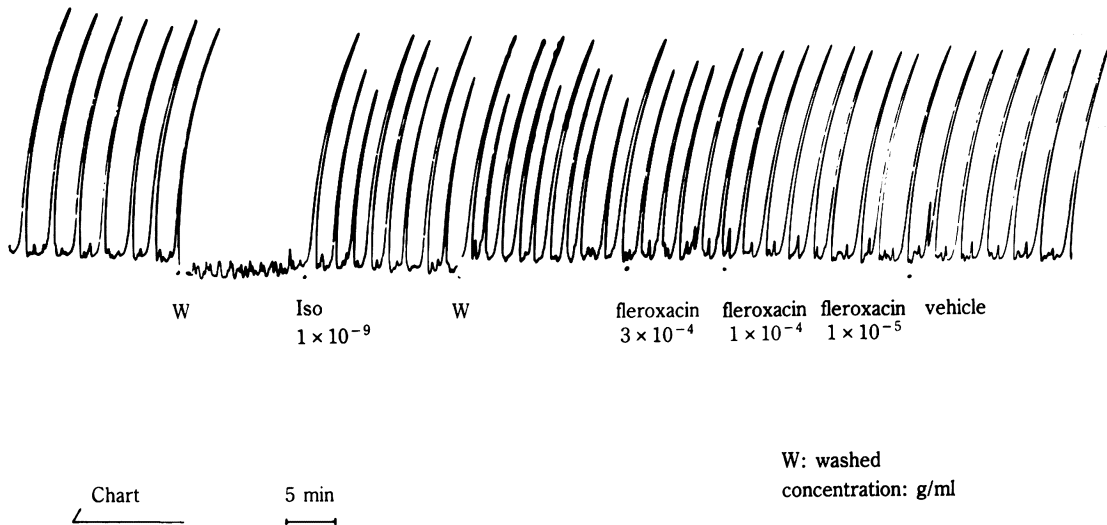


Fig. 20. Effects of fleroxacin and *l*-isoproterenol hydrochloride (Iso) on the spontaneous movement of isolated pregnant rat uterus.

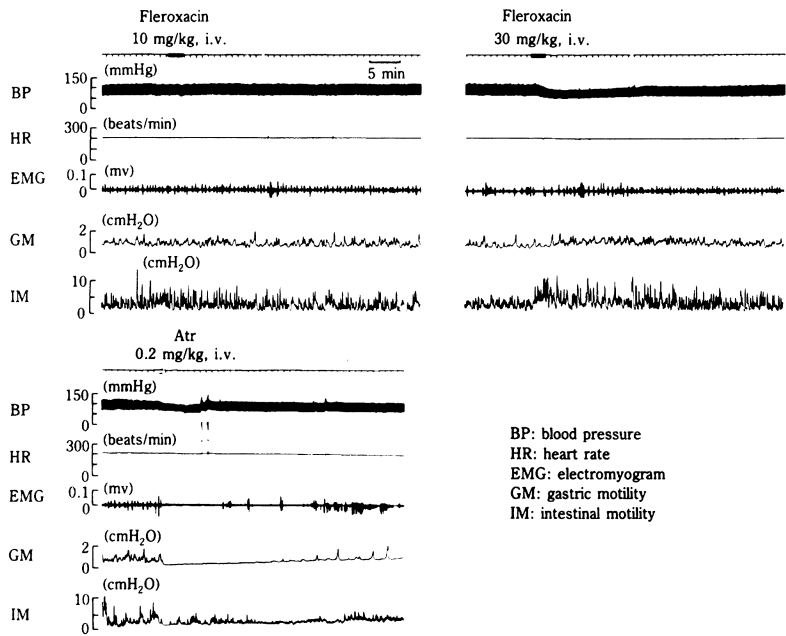


Fig. 21. Effects of fleroxacin and atropine sulfate (Atr) on gastrointestinal motility in a gallamine-immobilized rabbit.

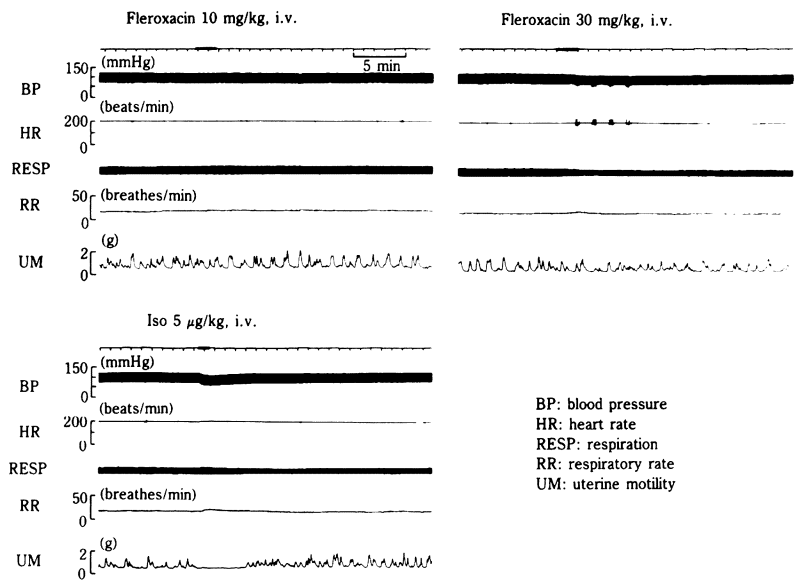


Fig. 22. Effects of fleroxacin and *l*-isoproterenol hydrochloride (Iso) on uterine motility in an anesthetized rabbit.

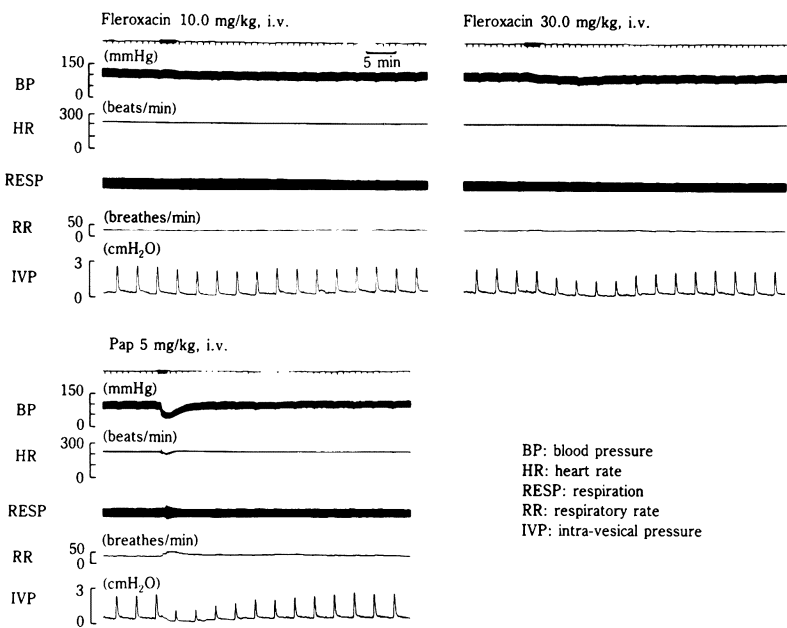


Fig. 23. Effects of fleroxacin and papaverine hydrochloride (Pap) on contraction of urinary bladder induced by electrical stimulation in an anesthetized rabbit.

Table 12. Effects of fleroxacin and atropine sulfate on the intestinal propulsion test in rats

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	Number of animals	% Transport
Control	—	10	62.1 ± 3.4
Fleroxacin	100	10	64.5 ± 3.2 (-3.9)
Fleroxacin	300	10	51.1 ± 5.3 (17.7)
Fleroxacin	1000	10	54.5 ± 3.8 (12.2)
Atropine sulfate	50	10	48.7 ± 2.5* (21.6)

Numbers in parentheses indicate % inhibition compared to the control.

* Significantly different from the control at $P < 0.01$. mean ± SE

Table 13. Influence of fleroxacin and hexamethonium chloride (C_6) on the response of the nictitating membrane produced by cervical sympathetic nerve stimulation in anesthetized cats

Drug	Dose (mg/kg i.v.)	Number of animals	Contractile response (%)						
			before	time after administration (min)					
				0 ~ 5	5 ~ 10	10 ~ 15	25 ~ 30	40 ~ 45	55 ~ 60
Fleroxacin	10	3	100	99 ± 7	97 ± 2	99 ± 2	102 ± 4	102 ± 6	101 ± 4
C_6	1	2	100	42	49	64	—	—	—

Cats were anesthetized with urethane and α -chloralose. The contractile response of the nictitating membrane was produced by preganglionic stimulation (mean ± SE).

Table 14. Effects of fleroxacin and atropine sulfate on gastric secretion in pylorus-ligated rats

Treatment	Dose (mg/kg, s.c.)	Gastric juice (ml/100 g bw/4 h)	Acid output		Pepsin output (μ moles tyrosine /100 g bw/4 h)
			free acid	total acid	
			(μeq/100 g bw/4 h)		
Control	—	3.65 ± 0.24	347 ± 31	381 ± 33	38.1 ± 2.0
Fleroxacin	30	3.70 ± 0.27 (− 1.4)	355 ± 40 (− 2.3)	399 ± 39 (− 4.7)	38.0 ± 2.2 (0.3)
Fleroxacin	100	4.22 ± 0.28 (− 15.6)	436 ± 36 (− 25.6)	475 ± 36 (− 24.7)	42.7 ± 2.6 (− 12.1)
Fleroxacin	300	3.75 ± 0.28 (− 2.7)	370 ± 36 (− 6.6)	419 ± 40 (− 10.0)	38.2 ± 2.3 (− 0.3)
Atropine sulfate	1	0.96 ± 0.14* (73.7)	68 ± 16* (80.4)	94 ± 18* (75.3)	9.7 ± 1.3* (74.5)

Drug was immediately administered after pylorus ligation. Data are presented as mean ± standard error of 10 animals. Numbers in parentheses indicate % inhibition compared to the control.

* Significantly different from the control at $P < 0.01$.

Table 15-1. Effects of fleroxacin and cholic acid on bile secretion in anesthetized rats

Treatment	Dose (mg/kg)	Route	Volume (ml) of bile secretion					
			Pre	0~1 ^{a)}	1~2	2~3	3~4	4~5
Control	—	p.o.	0.80±0.06	0.81±0.06	0.85±0.07	0.80±0.04	0.75±0.06	0.74±0.04
Fleroxacin	100	p.o.	0.81±0.06	0.88±0.09	1.02±0.06	1.02±0.04**	0.97±0.04**	0.93±0.05**
Fleroxacin	300	p.o.	0.81±0.07	0.96±0.10	1.00±0.08	1.04±0.05**	0.93±0.04*	0.90±0.05*
Fleroxacin	1000	p.o.	0.88±0.04	1.09±0.08*	1.09±0.06*	1.05±0.05**	1.03±0.04**	1.01±0.05**
Cholic acid	100	i.p.	0.81±0.04	1.23±0.10**	1.06±0.04*	0.85±0.04	0.73±0.04	0.69±0.04

Data are presented as mean±standard error of 10 animals. a) Time (h) after administration.

*, ** Significantly different from the control at P<0.05 and P<0.01, respectively.

Table 15-2. Effects of fleroxacin and cholic acid on bile secretion in anesthetized rats

Treatment	Dose (mg/kg)	Route	Dry weight (mg/0.5 ml) of bile		
			pre	0~2 ^{a)}	2~5
Control	—	p.o.	16.2±0.7	14.0±0.4	12.3±0.4
Fleroxacin	100	p.o.	15.5±0.3	13.9±0.5	10.7±0.3**
Fleroxacin	300	p.o.	15.8±0.6	13.8±0.8	10.7±0.3**
Fleroxacin	1000	p.o.	15.8±0.6	13.5±0.3	11.0±0.4*
Cholic acid	100	i.p.	15.8±0.8	18.0±0.7**	14.9±0.6**

Data are presented as mean±standard error of 10 animals. a) Time (h) after administration.

*, ** Significantly different from the control at P<0.05 and P<0.01, respectively.

Table 16-1. Effects of fleroxacin and hydrochlorothiazide (HCT) on urinary volume, electrolytes, protein and ketone bodies in 0.2% NaCl-treated rats

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	Urinary volume (ml/kg, bw)					
		0~1 ^{a)}	0~2	0~3	0~4	0~5	0~24
Control	—	7.2±1.6	14.6±0.8	16.8±0.7	17.5±0.7	18.6±0.8	31.4±1.1
Fleroxacin	100	7.2±1.0	16.3±1.0	18.7±1.2	19.3±1.1	20.2±1.2	34.2±1.5
Fleroxacin	300	4.7±0.9	10.9±1.5*	14.9±1.4	17.1±1.5	17.8±1.4	33.1±2.0
Fleroxacin	1000	4.2±1.0	8.8±1.2**	14.8±1.4	18.7±1.4	22.2±1.6	40.9±2.9**
HCT	25	9.2±1.4	21.8±1.2**	27.7±1.1**	30.2±1.1**	31.0±0.9**	47.7±1.6**

Data are presented as mean±standard error of 10 animals. a) Time (h) after administration.

*, ** Significantly different from the control at P<0.05 and P<0.01, respectively.

Table 16-2. Effects of fleroxacin and hydrochlorothiazide (HCT) on urinary volume, electrolytes, protein and ketone bodies in 0.2% NaCl-treated rats

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	Urinary electrolyte			Urinary protein (mg/kg, bw/24 h)	Ketone bodies			
		Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ /K ⁺		—	±	+	++
		(meq/kg, bw/24 h)							
Control	—	2.78±0.22	2.44±0.11	1.14±0.07	13.1±0.6	10	0	0	0
Fleroxacin	100	3.11±0.08	3.07±0.15**	1.03±0.05	13.6±0.7	4	0	6	0
Fleroxacin	300	3.11±0.17	2.79±0.14	1.12±0.07	14.0±0.7	1	0	3	6
Fleroxacin	1000	4.07±0.31**	3.75±0.36**	1.13±0.08	14.7±1.1	0	0	0	10
HCT	25	5.37±0.25**	3.06±0.12**	1.78±0.10**	14.5±0.6	10	0	0	0

Data are presented as mean±standard error of 10 animals. a) Time (h) after administration.

*, ** Significantly different from the control at P<0.05 and P<0.01, respectively.

MBSA足蹠浮腫に有意な影響を与えなかった。Cyclophosphamide 20mg/kg,p.o.は、遅延型アレルギー反応を68.1%と有意($P<0.01$)に抑制した。

6) ストレス潰瘍に対する作用

Table 19に示すごとく、floxacin 100mg/kg,p.o.は、ラットの拘束水浸ストレスによる潰瘍の発生に影響を与えなかった。300及び1000mg/kg,p.o.では潰瘍数や潰瘍係数が有意($P<0.01$)に低下し、用量依存的な阻止作用を認めた。しかし、floxacinの潰瘍発生に対する予防効果は、atropine sulfate 5mg/kg,p.o.に比べると極めて弱い作用であった。

7) 血糖に対する作用

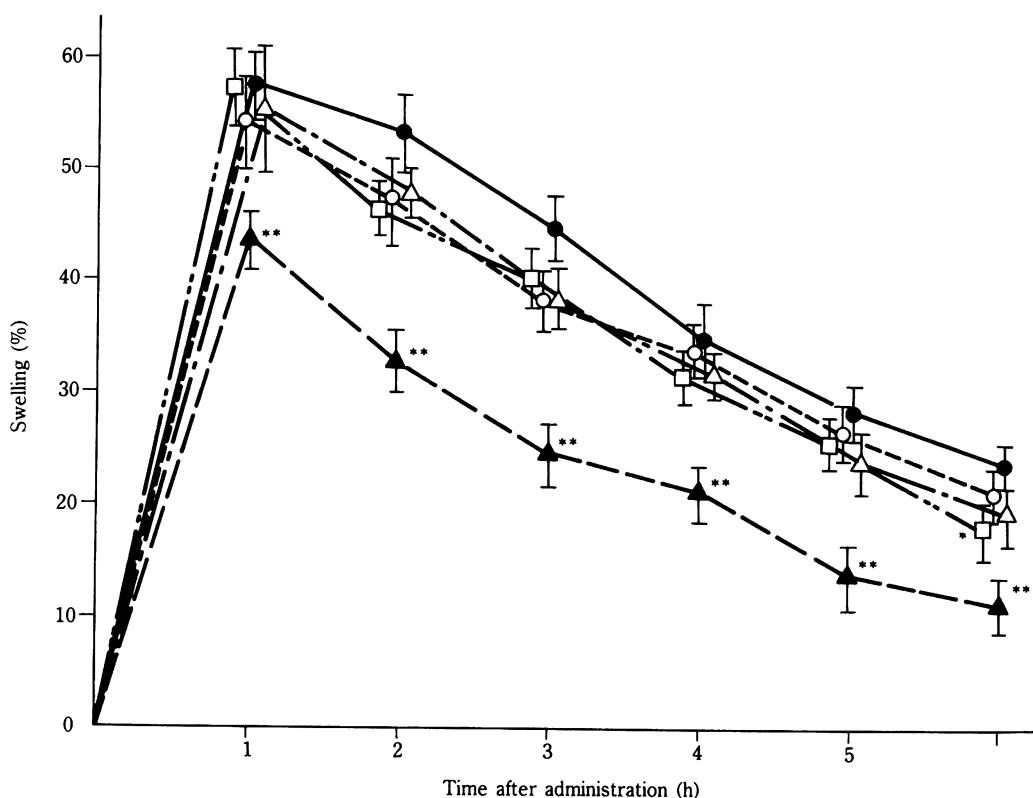
Fig. 26に示すごとく、floxacin 100mg/kg,p.o.は、絶食ラットの血糖値に影響を与えなかった。300mg/

kg,p.o.では投与2時間後に、1000mg/kg,p.o.では投与2及び4時間後に、血糖値を有意($P<0.05$, $P<0.01$)に低下したが、tolbutamide 100mg/kg,p.o.に比べると極めて弱いものであった。

8) 血清脂質に対する作用

18時間絶食したラットの血清脂質に及ぼす影響をTable 20に示す。Floxacin 100, 300及び1000mg/kg,p.o.は、血清中のtriglyceride量にほとんど作用を及ぼさなかった。また、血清中の遊離脂肪酸量を有意($P<0.05$, $P<0.01$)に増加させたが、投与量に依存した作用の増強は認められなかった。Nicotinic acid 100mg/kg,p.o.は、血清中のtriglycerideや遊離脂肪酸量を有意($P<0.01$)に減少させた。

9) 血液凝固能に対する作用



● control, ○ floxacin, 100 mg/kg, p.o., △ floxacin, 300 mg/kg, p.o., □ floxacin, 1000 mg/kg, p.o., ▲ aspirin 300 mg/kg, p.o., Drug was administered 60 minutes before the injection of inflammatory agent. Each point represents the average of 10 animals. Vertical lines show the standard error. *, ** Significantly different from the control at $P<0.05$ and $P<0.01$, respectively.

Fig. 24. Effects of floxacin and aspirin on hind paw edema induced by dextran in rats.

Table 21に示すごとく, fleroxacin 100, 300及び1000mg/kg,p.o.は, 投与2及び5時間後に採取したラット血漿のカルシウム再加凝固時間にほとんど影響を与えなかった。Dicumarol 50mg/kg,p.o.は, 投与2及び5時間後のカルシウム再加凝固時間を有意($P<0.01$)に延長し, 血液凝固能の抑制が認められた。

10) 溶血作用

Table 22に示すごとく, fleroxacin 100, 300及び1000 μ g/mlの濃度ではウサギの赤血球に影響を与えず, 溶血作用はまったく認められなかった。

11) 神経筋接合部に対する作用

Fleroxacin 3, 10及び30mg/kg,i.v.は脛骨神経電気刺激による腓腹筋の攣縮にほとんど影響を与えなかった。Fig. 27には30mg/kg,i.v.の例を示した。*d*-Tubocurarine chloride(TCC)0.15mg/kg,i.v.は, 腓腹筋の攣縮を顕著に抑制した。

12) 局所麻酔作用

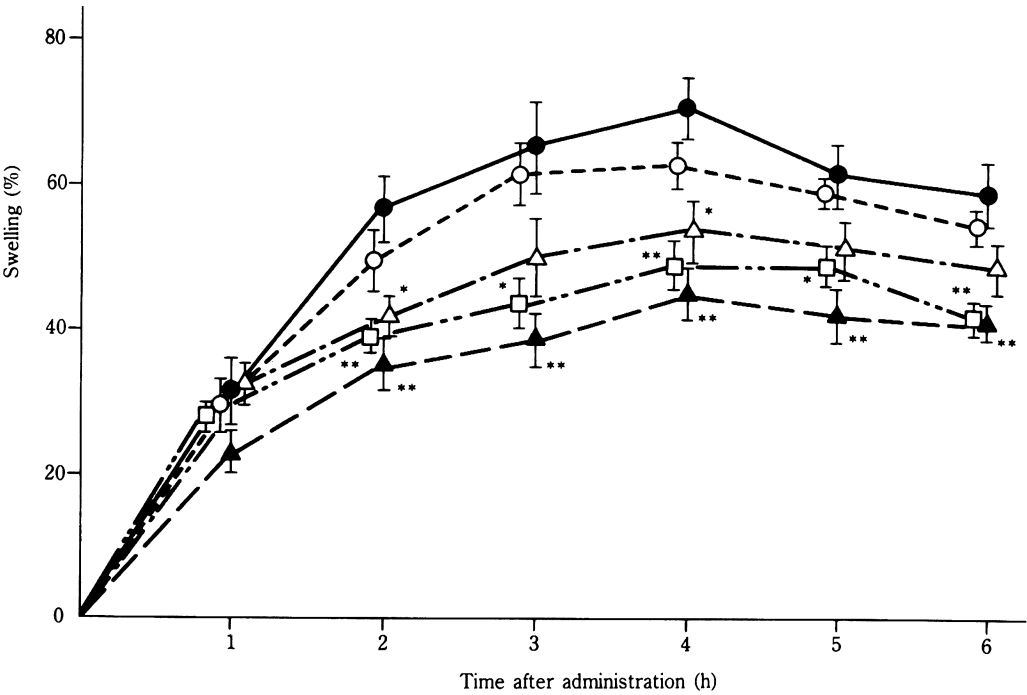
Fig. 28に示すごとく, fleroxacinの1及び2.5%溶液(pH9.4)は, モルモットの角膜に対し局所麻酔作用を示さなかった。1%Procaine hydrochloride溶液では, 有意($P<0.05$, $P<0.01$)な局所麻酔作用を認めた。

13) 網膜電図に対する作用

Fleroxacin(20mg/kg,i.v.)の定速持続注入によって, ERG波形の潜時及び振幅はともにほとんど影響をうけなかった(Fig. 29)。

一方, 同用量のnalidixic acidは, a波の振幅の有意な増大, b波の振幅の有意な減少及びすべての波形成分の潜時の有意な延長が認められた。

Fleroxacin(20mg/kg,i.v.)による血圧の変化は, 投与終了時にわずかに低下する程度(6%)であった。



● control, ○ fleroxacin, 100 mg/kg, p.o., △ fleroxacin, 300 mg/kg, p.o., □ fleroxacin, 1000 mg/kg, p.o., ▲ phenylbutazone, 100 mg/kg, p.o.
*, ** Significantly different from the control at $P<0.05$ and $P<0.01$, respectively. Drug was administered 60 minutes before the injection of inflammatory agent. Each point represents the average of 10 animals. Vertical lines show the standard error.

Fig. 25. Effects of fleroxacin and phenylbutazone on hind paw edema induced by carrageenin in rats.

Table 17. Effects of fleroxacin and hydrocortisone on the phagocytic action of the reticuloendothelial system in mice

Treatment	Dose (mg/kg)	Route	Number of animals	Phagocytic-index (K)
Control	—	p.o.	10	0.0195 ± 0.0019
Fleroxacin	100	p.o.	10	0.0163 ± 0.0021
Fleroxacin	300	p.o.	10	0.0156 ± 0.0022
Fleroxacin	1000	p.o.	10	0.0117 ± 0.0013*
Hydrocortisone	20	s.c.	10	0.0238 ± 0.0009

Drugs were administered once daily for 5 consecutive days before the carbon clearance test.

* Significantly different from the control at $P < 0.01$. mean ± SE.

Table 18. Effects of fleroxacin and cyclophosphamide on the delayed-type hypersensitivity induced by methylated bovine serum albumin (MBSA) in mice

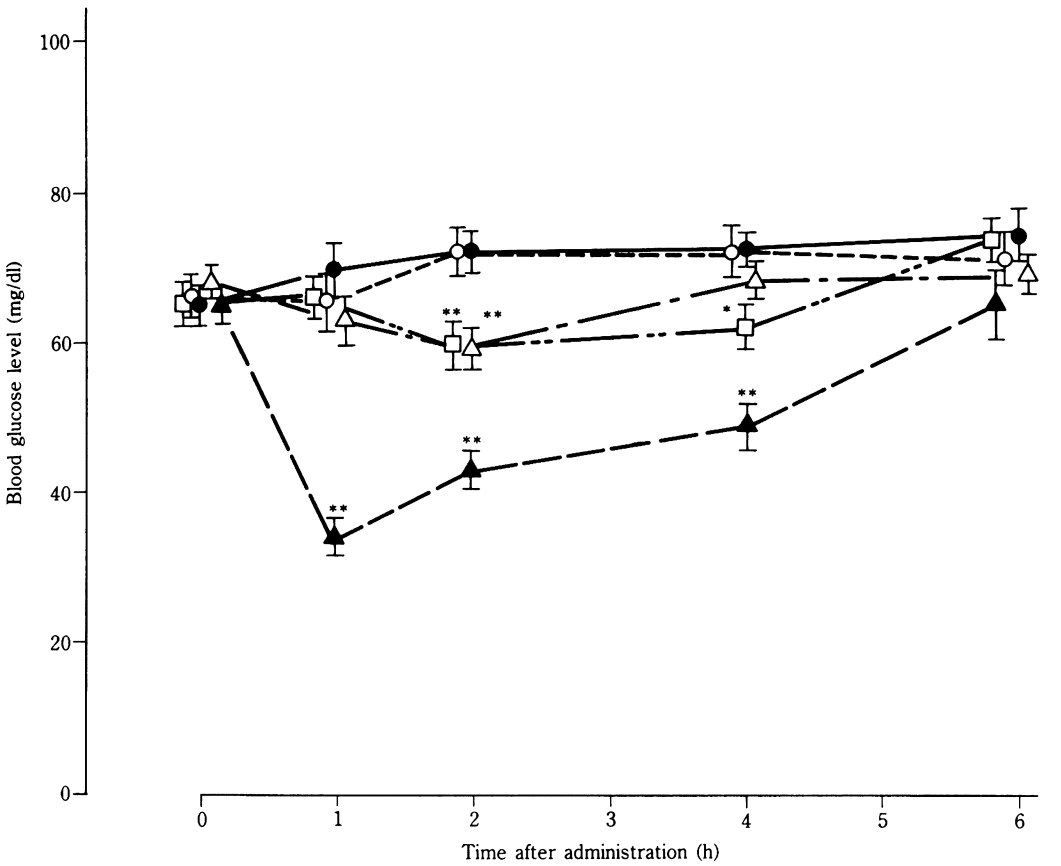
Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	Number of animals	Footpad edema ($\times 10^{-2}$ mm)
Negative control	—	10	15.1 ± 8.0
Control	—	10	147.8 ± 16.2
Fleroxacin	100	10	134.3 ± 20.3 (10.2)
Fleroxacin	300	10	125.3 ± 11.7 (17.0)
Fleroxacin	1000	10	126.8 ± 11.9 (15.8)
Cyclophosphamide	20	10	57.4 ± 8.8* (68.1)

Drugs were administered once daily for 10 consecutive days from the day after MBSA sensitization. Numbers in parentheses indicate % inhibition compared to the control. * Significantly different from the control at $P < 0.01$. mean ± SE.

Table 19. Preventive effects of fleroxacin and atropine sulfate on the stress ulcer induced by water-immersion in rats

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	Number of animals	Number of ulcers	Ulcer-index (mm)
Control	—	10	53.7 ± 2.5	57.2 ± 3.8
Fleroxacin	100	10	50.8 ± 4.0 (5.4)	56.7 ± 5.7 (0.9)
Fleroxacin	300	10	30.5 ± 2.5* (43.2)	30.1 ± 4.9* (47.4)
Fleroxacin	1000	10	28.1 ± 3.5* (47.7)	24.5 ± 3.3* (57.2)
Atropine sulfate	5	10	9.4 ± 1.7* (82.5)	8.6 ± 1.5* (85.0)

Drugs were administered 30 minutes before the water-immersion stress (16 h). Numbers in parentheses indicate % inhibition compared to the control. * Significantly different from the control at $P < 0.01$. mean ± SE.



● control, ○ fleroxacin, 100 mg/kg, p.o., △ fleroxacin, 300 mg/kg, p.o., □ fleroxacin, 1000 mg/kg, p.o., ▲ tolbutamide, 100 mg/kg, p.o.
*, ** Significantly different from the control at $P<0.05$ and $P<0.01$, respectively. Each point represents the average of 10 animals. Vertical lines show the standard error.

Fig. 26. Effects of fleroxacin and tolbutamide on the blood glucose level in fasted rats.

Table 20. Effects of fleroxacin and nicotinic acid on the serum triglyceride (TG) and free fatty acid (FFA) in fasted rats

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	Number of animals	TG (mg/dl)	FFA (μ eq/l)
Control	—	10	150.5 $\pm$ 7.0	901 $\pm$ 34
Fleroxacin	100	10	157.5 $\pm$ 8.8	1042 $\pm$ 44*
Fleroxacin	300	10	155.9 $\pm$ 6.3	1058 $\pm$ 34**
Fleroxacin	1000	10	164.9 $\pm$ 8.5	1087 $\pm$ 48**
Nicotinic acid	100	10	103.7 $\pm$ 10.1**	269 $\pm$ 19**

Drug was administered 2 hours before the sacrifice.
*, ** Significantly different from the control at $P<0.05$ and $P<0.01$, respectively. mean $\pm$ SE.

Table 21. Effects of fleroxacin and dicumarol on the plasma recalcification time in rats

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	Number of animals	Plasma recalcification time (sec)	
			time (h) after administration	
			2	5
Control	—	10	79.4 ± 3.5	85.1 ± 4.1
Fleroxacin	100	10	85.2 ± 3.4	88.7 ± 2.7
Fleroxacin	300	10	84.4 ± 3.9	92.8 ± 3.2
Fleroxacin	1000	10	89.5 ± 7.7	94.2 ± 4.7
Dicumarol	50	10	111.8 ± 4.9*	109.0 ± 3.3*

*: Significantly different from the control at P < 0.01. mean ± SE.

Table 22. Hemolytic effects of fleroxacin on the erythrocyte of rabbit (*in vitro*)

Treatment	Concentration (μg/ml)	Number of experiments	Hemolysis	
			[OD]	[%]
Vehicle	—	6	0	0
Fleroxacin	100	6	0	0
Fleroxacin	300	6	0	0
Fleroxacin	1000	6	0	0
Distilled Water	—	6	0.249	100

Fleroxacin solution (pH 7.4) was added to the physiological saline containing rabbit erythrocytes. Hemolysis [%] = [OD] of fleroxacin treated group/[OD] of distilled water treated group × 100.

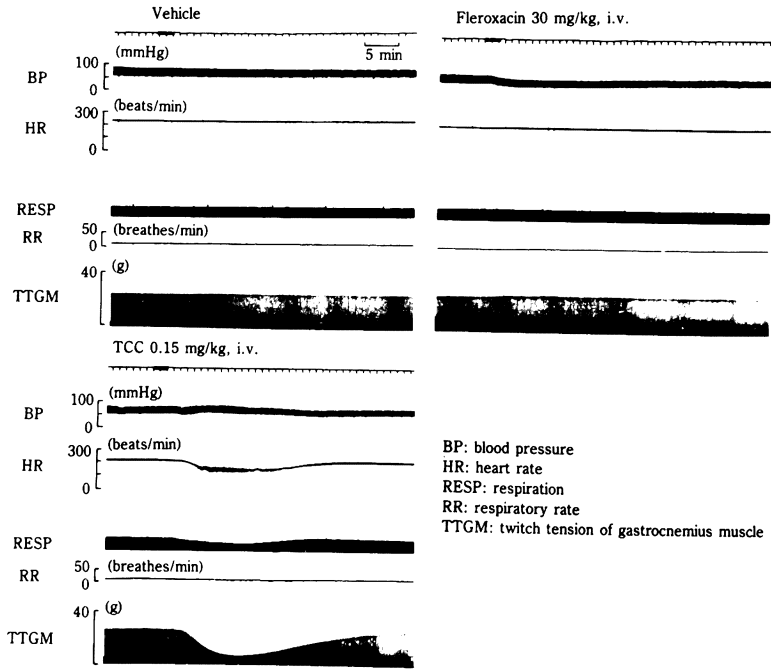


Fig. 27. Effects of fleroxacin and *d*-tubocurarine chloride (TCC) on the twitch tension of gastrocnemius muscle to electrical stimulation of tibial nerve in an anesthetized rabbit.

N. 考 察

中枢神経系においては、fleroxacinは300mg/kg.p.o.以上でマウスにおいて一般症状の抑制がみられたが、ラットでは1000mg/kg.p.o.でも認められなかった。自発脳波について、fleroxacinは5mg/kg.i.v.以上では慢性電極植込みネコを用いた実験で覚醒化傾向(低振幅速波化)を示した。しかし、DL-8280(ofloxacin)はネコを用いた急性実験において3mg/kg.i.v.以上で脳波の徐波化を示す¹⁰⁾。これは急激な血圧低下に伴う二次的な作用によると報告されているので、両者の差は実験条件の相違によると考えられた。

また、マウスでは、100mg/kg.p.o.で軽度の体温低下と鎮痛作用がみられたが極めて弱い作用であった。

300mg/kg.p.o.以上では、この外に解熱作用、自発運動の抑制、睡眠延長及びreserpineによる体温低下の増強が、また、1000mg/kg.p.o.で筋弛緩がみられたことから、高投与量でのみ中枢神経系に僅かな影響を及ぼすものと推察された。

呼吸・循環器系に対し、麻酔ウサギではfleroxacin 30mg/kg.i.v.の大量投与で血圧が軽度低下したが、呼吸、心拍数及び心電図にはほとんど作用を認めなかった。麻酔イヌでは10mg/kg.i.v.で一過性の血圧低下がみられたが、無麻酔、無拘束のネコでは認められなかった。また、モルモット摘出心房の自動運動及びウサギの耳介血管に対しても作用を示さなかったことから、呼吸・循環系に及ぼす作用は弱いものと考えられた。

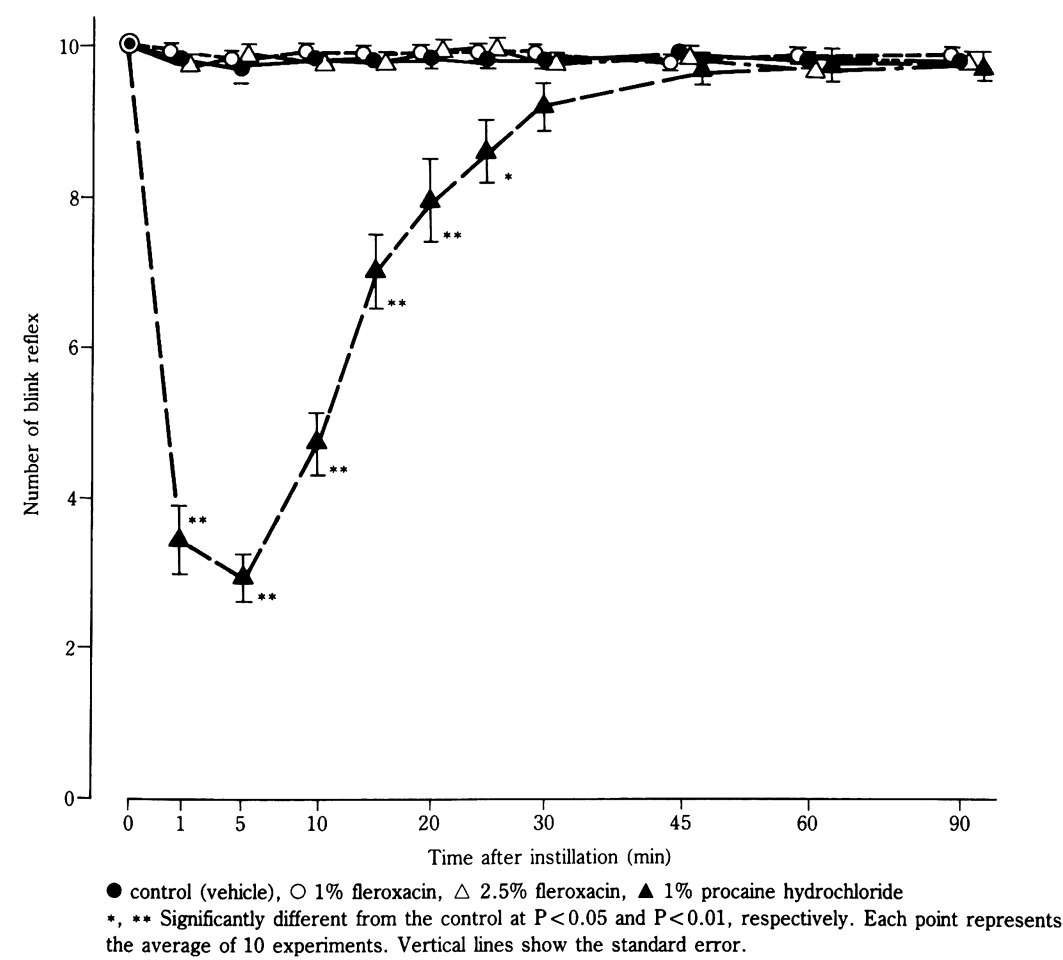


Fig. 28. Effects of fleroxacin and procaine hydrochloride on the corneal reflex in guinea pigs.

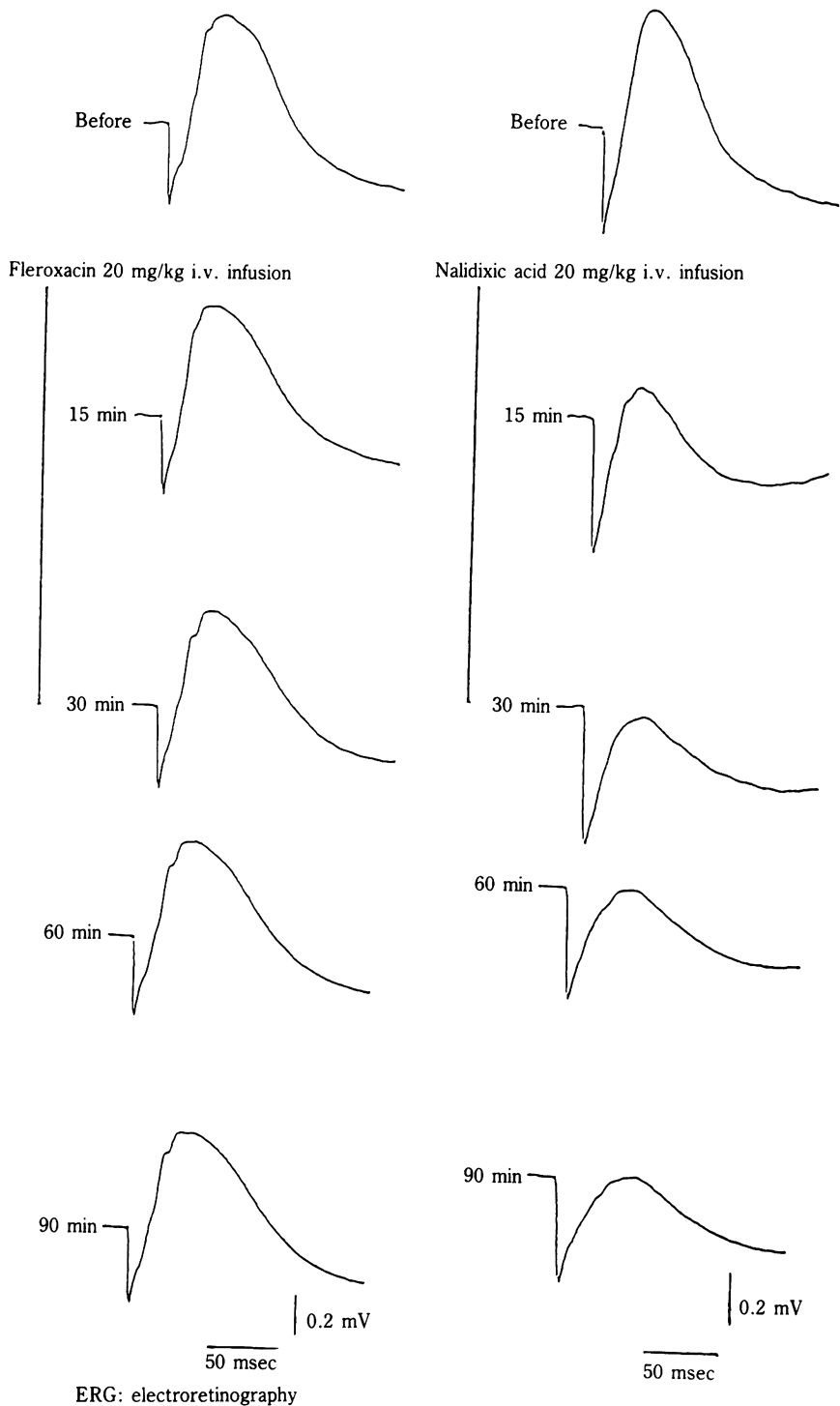


Fig. 29. Effects of fleroxacin and nalidixic acid on electroretinogram in gallamine-immobilized cats.

平滑筋・自律神経系に対して、fleroxacinは 1×10^{-4} 、 3×10^{-4} g/mlではラット輸精管のNAによる収縮を僅かに抑制し、モルモット気管のHisによる収縮に対しては逆に増強を示した。また、ウサギ回腸の自動運動を用量依存的に抑制するとともに、 3×10^{-4} g/mlではラットの非妊娠子宮の自動運動も僅かに抑制した。さらに、妊娠子宮の自発収縮にも抑制がみられた。しかし、fleroxacinの摘出平滑筋に対する作用は、比較的高濃度においてみられるもので薬理学的な作用とは考え難いものであった。Fleroxacinは、30mg/kg.i.v.では、ウサギにおいて胃運動の僅かな抑制と小腸運動の亢進を示した。また、膀胱運動に対しても10mg/kg.i.v.以上で抑制を示した。しかし、胃筋電図や子宮運動にはほとんど作用がみられず、マウスの腸管輸送能に対しても1000mg/kg.p.o.で有意な抑制を認めなかったことから、fleroxacinは高投与量でのみ生体位臓器運動に軽微な影響を与えるものと推察された。

Fleroxacinは、300mg/kg.s.c.以下の投与量では幽門結紮ラットの胃酸・pepsin分泌に何ら影響を与えなかった。ラットの胆汁分泌に対しては、100mg/kg.p.o.以上で有意な利胆作用を認めたが、胆汁の単位当りの乾燥重量は逆に減少したことから、cholic acidとは作用部位が異なるものと考えられた。

Fleroxacinは300mg/kg.p.o.以上では、投与2時間後の尿排泄を一過性に抑制したが、1000mg/kgの24時間後には逆に亢進がみられ、所謂二相性の作用を示した。しかし、24時間蓄積尿中の Na^+ 及び K^+ 量は有意に増加したが、 Na^+/K^+ 比に変化を認めなかったことから、fleroxacinの利尿作用は、初期の尿排泄抑制に伴うreboundの可能性が示唆された。

Fleroxacinは300mg/kg.p.o.以上では抗炎症作用や抗潰瘍作用が、また、1000mg/kg.p.o.では網内皮系機能の抑制がみられた。血糖の低下や血清遊離脂肪酸の増加も認めたが、これらの作用はいずれも極めて弱いものであった。

Fleroxacinは、1000mg/kg.p.o.の大量を投与してもラットの血漿カルシウム再加凝固時間にはほとんど影響を与えなかった。100～1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度でもウサギの赤血球に溶血作用を及ぼさなかった。Nalidixic acidは副作用として視力障害が報告されている¹¹⁾。また、ネコのERG波形に変化が生じることも報告されている¹²⁾。しかし、fleroxacinは20mg/kgを静脈内に定速持続注入してもnalidixic acidと異なりERG波形に影響を与えなかったことから網膜に対する影響はないものと考えられた。

以上のごとく、fleroxacinは検討した一般薬理試験の

中で若干の作用を示したが、そのほとんどが300～1000mg/kg.p.o.、10～30mg/kg.i.v.もしくは $1 \times 10^{-4} \sim 3 \times 10^{-4}$ g/mlといういずれも高用量、高濃度によるものでそれら以下の用量や濃度ではほとんど作用を認めなかった。

文 献

- 1) IRWIN S : Comprehensive observational assessment : Ia. A systematic quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologia (Berl)* 13 : 222～257, 1968
- 2) JASPER H H and AJMONE-MARSAN C : A stereotaxic atlas of the diencephalon of the cat. The National Research Council of Canada, 1954.
- 3) 高木敬次郎, 小沢 光 : “薬物学実験” 南山堂, 東京, 1967
- 4) SHAY H, KOMAROV S A, FELES S S, MERANZE D, GRUENSTEIN M, SIPLET H : A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterology* 5 : 43～61, 1945
- 5) ANSON M L : The estimation of pepsin, trypsin, papain and cathepsin with hemoglobin. *J Gen Physiol* 22 : 79～81, 1939
- 6) 金井 泉 : “尿検査法, 臨床検査法提要” 金原出版, 大阪, 1964
- 7) TAKAGI K, OKABE S : The effects of drugs on the production and recovery processes of the stress ulcer. *Jap J Pharmacol* 18 : 9～18, 1968
- 8) BRODIE D A, HANSON H W : A study of the factors involved in the production of gastric ulcers by the restraint technique. *Gastroenterology* 38 : 353～360, 1960
- 9) ITAYA K, Ue M : Colorimetric determination of fatty acids in biological fluids. *J Lipid Res* 6 : 16～20, 1965
- 10) 小島 浩, 広橋正章, 桜井武男, 笠井義男, 明石 章 : DL-8280の一般薬理作用. *Chemotherapy* 32(S-1) : 1148～1160, 1984
- 11) FRAUNFELDER F T : Drug-induced ocular effects and drug interaction. Lea & Febiger Philadelphia, pp.33～35, 1982
- 12) 入倉 勉, 平山隆士, 大久保秀夫, 伊藤由規男, 西納啓吾 : AM-715のネコ網膜に対する影響. *Chemotherapy* 29(S-4) : 946～952, 1981

GENERAL PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF FLEROXACIN

KENJIRO MOMO, KOHJI NAKAMURA, TOKUEI TACHIIRI, KENJI MIYAZAKI, OSAMU KINOSHITA and TAKASHI NISHIKAWA

Technical Center of Development, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.

1-3-32, Ukima, Kita-ku, Tokyo 115, Japan

TAKASHI HIRAYAMA, ATSUHIRO YAMANISHI and FUKUTARO TAGA

Central Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.

We investigated the general pharmacological properties of fleroxacin with the following results.

1. Central nervous system: fleroxacin, at an oral dose of 100 mg/kg, showed an anti-nociceptive effect and decrease in body temperature in mice; at 300 mg/kg or more it showed antipyretic action, suppressed spontaneous motor activity, prolonged thiopental-induced sleeping time and promoted reserpin-induced hypothermia in mice; and at 1000 mg/kg it showed muscle relaxation. A transient EEG arousal pattern was evoked in conscious, unrestrained cats at over 5 mg/kg, intravenously.
2. Respiratory and cardiovascular system: fleroxacin decreased blood pressure in anesthetized dogs at an intravenous dose of 10 mg/kg. But it showed little effect on any parameters at an intravenous dose of 10 mg/kg in anesthetized rabbits, and on blood pressure at an infusion of 10 mg/kg/10 min in unanesthetized, unrestrained cats.
3. Smooth muscles and autonomic nervous system: fleroxacin slightly suppressed the contractile response of isolated rat vas deferens to noradrenaline and slightly enhanced the contractile response of isolated guinea pig trachea to histamine. It also slightly inhibited the spontaneous motility of isolated rabbit ileum and uterus at concentrations of 10^{-4} g/ml and more. It inhibited the motility of urinary bladder at over 10 mg/kg i.v., and of rabbit stomach at an i.v. dose of 30 mg/kg, but had little effect on the motility of uterus.
4. Miscellaneous: fleroxacin, at oral doses above 100 mg/kg, increased bile secretion, free fatty acid levels in serum, and ketone bodies in rat urine. It produced a transient decrease in urine volume and blood glucose, showed anti-inflammatory and anti-ulcer effect, and suppressed reticuloendothelial function at oral doses of 300 mg/kg or more. It had no effect on ERG pattern and blood coagulation ability, and no hemolytic action.