

NM441 の一般薬理作用 (1)

一般症状および行動, 中枢神経系, 末梢神経系, 消化器系ならびに平滑筋に及ぼす影響

倉 紘平・福井 久司・福井 孝子・岡本美由紀・田島 小雪
黒坂智恵美・林 誠治・藤沢 広・井上 吉郎・鶴飼洋司郎
上田 房雄・吉國 義明・木村喜代史
日本新薬株式会社創薬研究本部*

NM441 の中枢神経系, 末梢神経系, 消化器系ならびに平滑筋に対する作用について検討し, 以下の成績を得た。

中枢神経系: NM441 は 1,000mg/kg の経口投与でラットの発熱体温を軽度ながら下降させたが, ラットの正常体温, 自発運動量および条件回避反応ならびにマウスの一般症状, 協調運動および hexobarbital 睡眠に対して影響を及ぼさなかった。また, マウスにおいて筋弛緩作用, 鎮痛作用および抗痙攣作用を示さなかった。

末梢神経系: 活性本体 NM394 は 3mg/kg 以上の静脈内投与でネコ上頸交感神経刺激による瞬膜収縮を抑制し, 血圧を下降させた。NM441 は 1,000mg/kg の経口投与でマウスの瞳孔径に対し影響を及ぼさなかった。NM441 (10^{-4} M) および NM394 (10^{-3} M) はラットの摘出横隔膜神経・筋標本の神経刺激による収縮に対し影響を及ぼさなかった。また, NM441 (0.3%) および NM394 (1%) はモルモットにおいて局所麻酔作用を示さなかった。

消化器系: NM441 は 1,000mg/kg の経口投与あるいは十二指腸内投与でラットの胃腸管内輸送能ならびに胃液および胃酸分泌に影響を及ぼさず, 胃粘膜障害作用を示さなかった。

摘出平滑筋: NM441 は 3×10^{-5} M 以上でウサギ回腸の自動運動を軽度ながら抑制したが, NM394 (10^{-3} M) は回腸自動運動に影響を及ぼさなかった。NM441 (10^{-4} M) および NM394 (10^{-3} M) はラット子宮の自動運動, acetylcholine, histamine および Ba^{++} によるモルモット回腸の収縮ならびに nor-adrenaline によるラット輸精管の収縮に対して影響を及ぼさなかった。NM441 (10^{-4} M) はモルモット気管筋を軽度ながら弛緩させたが, carbachol による気管筋の収縮に対して影響を及ぼさなかった。NM394 (10^{-3} M) は気管筋の tonus および carbachol 収縮に対して影響を及ぼさなかった。

Key words: NM441, 新キノロン系抗菌薬, 一般薬理

NM441 [(±)-6-fluoro-1-methyl-7-[4-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl-1-piperazinyl]-4-oxo-4H-[1,3]thiazeto[3,2-a]quinoline-3-carboxylic acid] は日本新薬株式会社にて合成されたプロドラッグ型の新規キノロン系合成抗菌薬である。NM441 は経口投与後, 小腸上部より吸収され, 血中および肝臓で速やかに活性本体である (±)-6-fluoro-1-methyl-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-4H-[1,3]thiazeto[3,2-a]quinoline-3-carboxylic acid (NM394) に代謝される¹⁾。NM394 はグラム陽性菌および陰性菌に対し広範囲の抗菌スペクトルを有し, 特に緑膿菌に対して強い抗菌力を示す^{2,3)}。今回, 本薬の一般薬理作用として一般症状および行動, 中枢神経系, 末梢神経系, 消化器系ならびに平滑筋に対する作用について検討したので報告する。

I. 実験材料および方法

1. 使用薬物

被験薬として日本新薬株式会社にて合成された NM441 および NM394 を使用した。NM441 を経口投与 (p.o.) あるいは十二指腸内投与 (i.d.) する場合には, 用

時 0.5% hydroxypropyl cellulose (HPC-SL, 日本曹達) 水溶液に懸濁して用い, 点眼, 皮内投与および *in vitro* 実験の場合には, dimethyl sulfoxide (関東化学) に溶解して用いた。NM394 を静脈内投与 (i.v.), 点眼および皮内投与する場合には, NM394 100mg を 1N NaOH 0.5ml に溶解し, 0.1N HCl 2ml を加えて pH 8.5~9 に調整し, 生理食塩液で適宜希釈して用いた。また, *in vitro* 実験の場合には, NM394 を 0.1N NaOH に溶解して, 10^{-1} M の溶液を調製し, これを蒸留水あるいは生理食塩液で希釈して用いた。*In vitro* 実験においては, NM394 の上限濃度を最終濃度 10^{-3} M に設定したが, NM441 は dimethyl sulfoxide にやや溶けにくいため, 上限濃度を最終濃度 10^{-4} M に設定した。局所麻酔作用についても同じ理由で NM394 は 1% 溶液, NM441 は 0.3% 溶液を用いて試験した。その他, 本実験に使用した薬物を以下に示す。

Acetylcholine chloride (Ovisot®, 第一製薬), アラ

* 〒601 京都市南区西大路通八条下ル

ビアゴム末, histamine dihydrochloride, ethyl ether (ether), hexamethonium chloride, *d*-tubocurarine chloride, BaCl₂, NaOH, HCl, NaCl, KCl, CaCl₂, MgCl₂, NaHPO₄, NaHCO₃, glucose (以上, ナカライテスク), atropine sulfate, carbamylcholine chloride (carbachol), *l*-noradrenaline hydrochloride, strychnine nitrate, indomethacin, urethane (以上, Sigma), papaverine hydrochloride, 1, 5-pentamethylenetetrazole (pentetrazol), pentobarbital sodium (以上, 東京化成工業), estradiol benzoate (Ovahormon Benzoat[®], 帝国臓器), morphine hydrochloride, codeine phosphate (以上, 武田薬品工業), chlorpromazine hydrochloride (Rhône-Poulenc Santé), diazepam (Fabbrica Italiana Sintetici), lidocaine hydrochloride (Xylocaine[®], 藤沢薬品工業), phentolamine mesylate (Regitin[®], 日本チバガイギー), diphenhydramine hydrochloride (Vena[®], 田辺製薬), ビール酵母 (アサヒビール), hexobarbital (Siegfried Zofingen), phenobarbital sodium (保栄薬工), phenytoin (Aleviatin[®], 大日本製薬), cimetidine (KARINCO), 活性炭末 (Norit[®], SX-II), formalin (以上, 和光純薬), ketamine (Ketalar[®], 三共)。

これらの薬物は必要に応じて用時 0.5% HPC-SL 水溶液にて懸濁するか, 蒸留水もしくは生理食塩液に溶解して使用した。ただし, ビール酵母は生理食塩液に懸濁し, hexobarbital は 0.1N NaOH にて溶解した後, 生理食塩液で希釈して使用した。なお, 使用した薬物中, 塩として使用した薬物については塩としての投与量あるいは濃度で示した。

2. 実験動物

使用した動物は体重 20~40g の Slc: ddY 系雄性マウス, 体重 130~420g の Slc: Sprague-Dawley (SD) 系雌性ラット, 体重 190~250g の SD 系非妊娠ラット, 体重 300~390g の SD 系妊娠ラット, 体重 400~700g の Std: Hartley 系雄性モルモット [以上, 日本エスエルシー], 体重 1.7~2.0kg の JW-NIBS 系雄性ウサギ [ラビトン研究所], 体重 4~6kg の雑種雄性ネコ [自家繁殖] である。これらの動物には固型飼料 (マウス, ラット用: F-2, 船橋農場; モルモット用: ラボ RG-RO, 日本農産工業; ウサギ用: NRT-1s, 日生研; ネコ用: キャットチャウオリジナル, Ralston Purina Company) および水道水を与え, 室温 21~25°C, 湿度 45~65%, 換気回数 15 回/時間以上, 照明時間 12 時間/日の一定環境下で, 購入後 1 週間~1 ヶ月間以上飼育した後, 実験に供した。なお, *in vivo* 実験において特に記載しないかぎり動物を実験前日より (午後 5 時以降) 絶食させて用いた。

3. マウスの一般症状および行動に対する作用

Irwin⁴⁾の方法に準じて実験を行った。マウスを 1 群 6 匹として使用した。動物を観察ケージ (230mm×230

mm×150mm) に 1 匹ずつ入れ, 1h 後に被験薬を経口投与した。被験薬投与後 8h まで連続的に, さらに投与 24h 後に症状および行動を観察した。

4. 中枢神経系に対する作用

1) ラットの自発運動に対する作用

Mogenson et al⁵⁾の方法に準じて実験を行った。雄性ラットを 1 群 6 匹として使用した。被験薬の経口投与 30 min 後にラットを光電式自発運動測定装置 (メトロ電機) に入れ, 1h の運動量を測定した。

2) マウスの協調運動に対する作用 (回転棒法)

Dunham and Miya⁶⁾の方法に準じて実験を行った。マウスを回転棒 (直径 3cm, 7.5rpm, KN-75, 夏目製作所) 上にのせ, 予め 3min 以上滞留する動物を選び, 1 群 6 匹として使用した。被験薬の経口投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3 および 5h に回転棒上にのせ, 滞留時間が 3min 未満に短縮したものを協調運動障害作用陽性と判定した。

3) マウスにおける筋弛緩作用 (懸垂法)

Courvoisier et al⁷⁾の方法に準じて実験を行った。マウスを床から 40cm の高さに張った直径 1mm の針金に両側前肢で懸垂させ, 10sec 以内に後肢を針金にかけたマウスを選び, 1 群 6 匹として使用した。被験薬の経口投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3 および 5h に各 3 回のテストを行い, 3 回とも 10sec 以内に後肢を針金にかけることができなかったものを筋弛緩作用陽性と判定した。

4) マウスの hexobarbital 睡眠時間に対する作用

マウスを 1 群 6 匹として使用した。被験薬の経口投与 30min 後に hexobarbital 75mg/kg を皮下投与 (s. c.) し, 正向反射の有無を指標として睡眠時間を測定した。

5) マウスにおける鎮痛作用 (電気刺激法)

Tsurumi et al⁸⁾の方法に準じて実験を行った。マウスの尾根部に極間距離 2cm の白金電極をあて, 電気刺激装置 (stimulator: DPS-100B, isolator: DPS-105, ダイヤメディカルシステム) を用いて, 刺激電圧 22.5V, パルス幅 10msec, 通電頻度 1cps で電気刺激した。5sec 以内に仮性疼痛反応 (squeak) を示したマウスを選び, 1 群 6 匹として使用した。被験薬の経口投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3 および 5h に電気刺激を与え, 仮性疼痛反応の発現が 3sec 以上遅延したものを鎮痛作用陽性と判定した。

6) ラットの正常体温に対する作用

直腸温が 39°C 未満の雄性ラットを 1 群 6 匹として使用した。体温は直腸温をデジタル体温計 (MC-11B 型, OMRON) のセンサーの先端を綿実油に浸した後, 肛門より 3cm 挿入して測定した。測定は被験薬の経口投与前ならびに投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3 および 5h に行った。

7) ラットにおける解熱作用

20% ビール酵母懸濁液 10ml/kg を雄性ラットの背部皮下に投与し, 18h 後に直腸温を測定し, 直腸温が 39°C 以上のラットを選び 1 群 6 匹として使用した。直腸温は

デジタル体温計 (MC-11B 型, OMRON) を用いて被験薬の経口投与前ならびに投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3 および 5h に測定した。なお, ラットはビール酵母皮下投与時より絶食させた。

8) ラットの条件回避反応に対する作用

雄性ラットを two compartment shuttle box に入れ, 5sec 間の音による条件刺激提示中にラットが他の compartment へ移動すれば, 後続の無条件刺激(電気ショック, 7mA, 5sec) を回避でき, 無条件刺激提示中に他の compartment に移動すると無条件刺激は停止するように条件を設定した。1日 20 試行を 1session として行い, 85%以上の条件回避率を 3session 以上連続して示したラットを選び, 1群 6匹として使用した。被験薬の経口投与前ならびに投与後 0.5, 1, 2, 3, 5 および 24h に条件回避反応に対する作用を調べた。

9) マウスにおける抗痙攣作用

(1) Strychnine 誘発痙攣に対する作用

マウスを 1群 6匹として使用した。被験薬の経口投与 30min 後に strychnine 2mg/kg を腹腔内投与し, 強直性伸展痙攣の発現および死亡の有無を観察した。

(2) Pentetrazol 誘発痙攣に対する作用

マウスを 1群 6匹として使用した。被験薬の経口投与 30min 後に pentetrazol 100mg/kg を腹腔内投与し, 30min にわたって間代性痙攣の発現および死亡の有無を観察した。

(3) 最大電撃痙攣に対する作用

マウスを 1群 6匹として使用した。被験薬の経口投与 30min 後に電気刺激装置 (SEN-3301, 日本光電) により 25mA, 0.2sec の電撃ショックを両側角膜に与え, その後に生ずる強直性伸展痙攣の発現および死亡の有無を観察した。

5. 末梢神経系に対する作用

1) マウスの瞳孔径に対する作用

マウスを 1群 6匹として使用した。被験薬の経口投与前ならびに投与後 10, 20, 30min, 1, 1.5, 2, 3 および 5h に, 動物の右眼を 18W の卓上蛍光灯から 35cm の距離に置き, 目盛付実体顕微鏡(倍率 20 倍, オリンパス) を用いて瞳孔径を測定した。

2) ネコの瞬膜収縮に対する作用

ネコを 1群 3匹として使用した。Ketamine 20mg/kg の筋肉内投与で導入麻酔後, urethane 1g/kg の腹腔内投与により麻酔し, 東大脳研式脳定位固定装置に頭部を固定した。気道を確保するため, 気管にカニューレを挿入した後, 被験薬投与のため右大腿静脈内に, 血圧測定のため左大腿動脈内に, それぞれカニューレを留置した。次いで, 上頸交感神経節前または節後線維を剝離し, それに双極電極を設置して電気刺激装置 (SEN-3301, 日本光電) により刺激(電圧: 3~5V, パルス幅: 1msec の矩形波により 20Hz の頻度で 5sec 間) を 2min 間隔で与え

た。瞬膜の収縮は等尺性張力トランスデューサー (T7-30-240, TOYO BALDWIN) を用い, 血圧は圧トランスデューサー (TP-200T, 日本光電) を用い, それぞれ歪圧力用プリアンプ (AP-620G, 日本光電) を介してレクチコーダ (RJG-4024, 日本光電) 上に記録した。被験薬は大腿静脈内に留置したカニューレより 0.15~5mg/ml の溶液を 3ml/min の投与速度で投与した。

3) 摘出ラット横隔膜神経・筋標本に対する作用

1群 4 標本を用いて実験した。雄性ラットを ether 麻酔下, 頸動脈切断により放血致死させ, 横隔膜神経がインタクトの状態横隔膜を摘出し, 幅約 1cm の標本を作製した。標本を modified Krebs 液 (37°C, 95% O₂+5% CO₂ 通気) で満たしたマグナス槽中に懸垂し, 標本的一端を等尺性張力トランスデューサー (T7-30-240, TOYO BALDWIN) に連結して 1g の負荷を加えた。電気刺激装置 (SEN-3201, -7103, -7203, 日本光電) を用い, 横隔膜神経を白金双極電極を介して 20sec 間隔で刺激(電圧: 5V, パルス幅: 1.5~2msec の矩形波) し, 惹起された収縮を歪圧力用プリアンプ (AP-620G, -621G, 日本光電) を介してレクチコーダ (RJG-4024, -4124, 日本光電) 上に記録した。神経刺激を加えながら標本を約 30min 間安定させ, 収縮が定常状態になったところで被験薬を加えて, 収縮力に対する作用を検討した。Modified Krebs 液の組成 (mM) は次の通りである。

NaCl, 122.2; KCl, 4.2; CaCl₂, 2.5; MgCl₂, 1.2; NaH₂PO₄, 1.2; NaHCO₃, 15.5; glucose, 11.5

4) モルモットにおける局所麻酔作用

(1) 表面麻酔作用

モルモットを用い, 1群 6眼を使用した。被験薬点眼前に剛毛(ウサギのヒゲ)を用いて角膜を 5 回刺激して, 5 回とも瞬目することを確認した後, 被験薬溶液 0.1ml を点眼した。点眼後 5min ごとに 30min にわたって角膜を各 5 回刺激し, 3 回以上瞬目反射が消失したものを表面麻酔作用陽性と判定した。

(2) 浸潤麻酔作用

モルモットを 1群 6匹として使用した。背部を剪毛し, 背部の被験薬注入部位(モルモット 1匹あたり 2箇所, 一側に被験薬, 他側に対照)を注射針(size 27G)で刺激し, 皮膚反射が起こることを確認した後, 被験薬溶液 0.1ml を皮内注射した。注射後 5min ごとに 30min にわたって皮膚に各 5 回の刺激を加えて, 3 回以上皮膚反射が消失したものを浸潤麻酔作用陽性と判定した。

6. 消化器系に対する作用

1) ラットの胃および小腸輸送能に対する作用

雄性ラットを 1群 6匹として使用した。被験薬を経口投与し, その 30min 後に炭末懸濁液(活性炭末 3g をアラビアゴム末 1g および生理食塩液 20ml に懸濁) 0.2ml を経口投与した。炭末懸濁液投与 30min 後に頸椎脱臼により致死させ, 直ちに小腸を摘出して幽門部より炭末到達

先端部までの長さおよび小腸全長を測定し、小腸全長に対する炭末の移動率を求めた。

2) ラットの胃液および胃酸分泌に対する作用

雄性ラットを1群6匹として使用した。24h絶食後 ether 麻酔下に開腹し、Shay et al⁹⁾の方法によって幽門結紮を行い、その直後に被験薬を十二指腸内投与し腹壁を閉じた。被験薬投与4h後に頸椎脱臼により致死させ、胃を摘出して胃内容を遠心分離(1,500rpm, 10min)し、上清の液量および酸度を測定した。酸度はpH stat (HSM-10A, 東亜電波)およびpHメーター(HM-5S, 東亜電波)を用いて0.02N NaOHで滴定することによって測定した。

3) ラット胃粘膜障害作用

雄性ラットを1群6匹として使用した。24h絶食後に被験薬を経口投与し、投与7h後に頸椎脱臼により致死させ、胃を摘出した。摘出した胃内に2% formalin 溶液を注入して半固定した後、大弯に沿って切開し、胃体部を実体顕微鏡(オリンパス)を用いて観察し、損傷が認められた場合には、損傷の長さ(mm)を測定して損傷係数とした。

7. 摘出平滑筋に対する作用

1) ウサギ回腸の自動運動に対する作用

ウサギを pentobarbital (30mg/kg i.v.)により麻酔し、頸動脈切断によって放血致死させた後、回腸を摘出した。摘出した回腸を約2cmの長さに切り取って標本とし、1群4標本を使用した。標本を Tyrode 液(37°C, 95% O₂+5% CO₂ 通気)で満たしたマグヌス槽中に1gの負荷を加えて懸垂し、自動運動を等張性トランスデューサー(ME-4012, ME Commercial)を用いてポテンシオメトリック型記録計(EPR-200A, 2 東亜電波)上に記録した。標本の運動が安定した後、被験薬をマグヌス槽中に累積的に注入し、自動運動の変化を観察した。

2) ラット子宮の自動運動に対する作用

非妊娠ラットに estradiol benzoate 1mg/kg を皮下投与し、24h後に ether 麻酔下で頸動脈を切断して放血致死させた後、子宮を摘出した。摘出した子宮より約1cmの子宮角を切り出し、非妊娠子宮標本とした。また、妊娠20日目のラットより非妊娠ラットの場合と同様の方法で子宮を摘出し、子宮の縦軸に沿って幅約2mm、長さ約1cmの条片を切り取って妊娠子宮標本とし、それぞれ1群4標本を使用した。標本を Tyrode 液(37°C, 95% O₂+5% CO₂ 通気)で満たしたマグヌス槽中に1gの負荷を加えて懸垂し、自動運動の記録および被験薬の注入は7.1)項に記載した方法で行った。

3) モルモット回腸の acetylcholine, histamine および Ba⁺⁺ 収縮に対する作用

モルモットの頭部打撲後、頸動脈を切断して放血致死させ、回腸を摘出した。摘出した回腸を約2cmの長さに切り取って標本を作製し、1群4標本を使用した。標本

を Tyrode 液(32°C, 95% O₂+5% CO₂ 通気)で満たしたマグヌス槽中に1gの負荷を加えて懸垂し、標本の収縮を7.1)項に記載した方法で記録した。Acetylcholine 10⁻⁷M, histamine 10⁻⁶M および BaCl₂ 10⁻³M によって収縮を惹起させ、各収縮薬の作用に対する被験薬の影響を検討した。被験薬は各収縮薬の適用5min前にマグヌス槽中に注入した。

4) ラット輸精管の noradrenaline 収縮に対する作用
雄性ラットを ether 麻酔下で頸動脈を切断して放血致死させた後、輸精管を前立腺側より約1cmの長さに切り取って標本とし、1群4標本を使用した。標本を Tyrode 液(37°C, 95% O₂+5% CO₂ 通気)で満たしたマグヌス槽中に0.5gの負荷を加えて懸垂し、標本の収縮を7.1)項に記載した方法で記録した。Noradrenaline 10⁻⁵M により収縮を惹起させ、noradrenaline の作用に対する被験薬の影響を検討した。被験薬は noradrenaline の適用5min前にマグヌス槽中に注入した。

5) モルモット気管筋に対する作用

モルモットを ether 麻酔下で頸椎脱臼により致死させた後、気管を摘出した。Takagi et al¹⁰⁾の方法に従って気管筋標本を作製し、1群4標本を使用した。標本を Tyrode 液(37°C, 95% O₂+5% CO₂ 通気)で満たしたマグヌス槽中に1gの負荷を加えて懸垂し、標本の収縮ならびに弛緩を等尺性張力トランスデューサー(T7-30-240, TOYO BALDWIN)を用い、歪圧力用プリアンプ(AP-620G, -621G, 日本光電)を介して、レクテコーダ(RJG-4024, 日本光電)上に記録した。

(1) Tonus に対する作用

被験薬を累積的にマグヌス槽中に注入し、気管筋の静止時張力の変化を観察した。

(2) Carbachol 収縮に対する作用

Carbachol 10⁻⁶M を加えて持続性の収縮を惹起させ、収縮反応が一定した時点で被験薬を累積的に注入した。

8. 統計処理

有意差検定は χ^2 -test, paired t-test, Student's t-test あるいは一元配置分散分析後に Dunnett's test により行った。有意水準は5%とした。また、ED₅₀ 値および95%信頼限界は probit 法によって算出した。

II. 実験結果

1. マウスの一般症状および行動に対する作用

NM441 1,000mg/kg p.o. で投与後8hまで、および投与24h後の一般症状および行動に異常は認められなかった。

2. 中枢神経系に対する作用

1) ラットの自発運動に対する作用

NM441 は 1,000mg/kg p.o. で自発運動量に影響を及ぼさなかった。Diazepam は 10mg/kg p.o. で自発運動量を有意に減少させた (Fig. 1)。

2) マウスの協調運動に対する作用 (回転棒法)

NM441 は 1,000mg/kg p.o. で協調運動に影響を及ぼさなかった。Diazepam は 1mg/kg p.o. 以上で用量依存的な協調運動障害作用を示し、その ED₅₀ 値は 1.93mg/kg であった (Table 1)。

3) マウスにおける筋弛緩作用 (懸垂法)

NM441 は 1,000mg/kg p.o. で筋弛緩作用を示さなかった。Diazepam は 1mg/kg p.o. 以上で用量依存的な筋弛緩作用を示し、その ED₅₀ 値は 2.18mg/kg であった (Table 2)。

4) マウスの hexobarbital 睡眠時間に対する作用

NM441 は 1,000mg/kg p.o. で hexobarbital 睡眠時間に影響を及ぼさなかった。Diazepam は 3mg/kg p.o. で hexobarbital 睡眠時間を有意に延長させた (Fig. 2)。

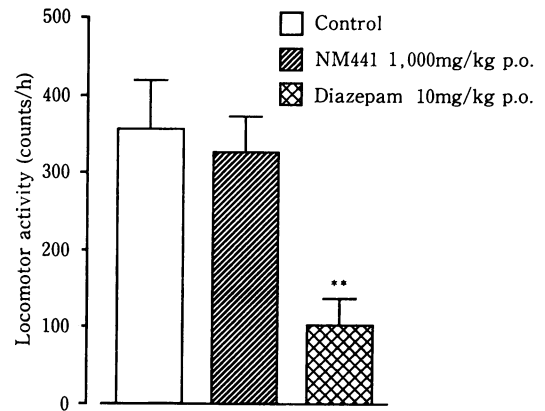


Fig. 1. Effects of NM441 and diazepam on spontaneous locomotor activities in rats
Column and bar: the mean and SE of 6 experiments
**p<0.01: Significantly different from the control (Dunnnett's test)

Table 1. Effects of NM441 and diazepam on motor coordination in mice (rota-rod test)

Drug	Dose (mg/kg p.o.)	Time after drug administration (h)						ED ₅₀ (mg/kg p.o.) [95% confidence limits]
		0.5	1	1.5	2	3	5	
Control	—	0	0	0	0	0	0	—
NM441	1,000	0	0	0	0	0	0	—
Diazepam	1	1	1	0	1	0	0	1.93
	3	4	4	3	3	1	0	[0.86~3.24]
	5	6	6	5	4	2	2	

Six animals per group were used.

Each value is the number of animals which failed the rota-rod performance.

ED₅₀ value and 95% confidence limits at the time of maximum effect were determined by the probit method.

Table 2. Muscle relaxant effects of NM441 and diazepam in mice (traction test)

Drug	Dose (mg/kg p.o.)	Time after drug administration (h)						ED ₅₀ (mg/kg p.o.) [95% confidence limits]
		0.5	1	1.5	2	3	5	
Control	—	0	0	0	0	0	0	—
NM441	1,000	0	0	0	0	0	0	—
Diazepam	1	0	1	0	0	0	0	
	3	3	4	3	3	1	1	2.18
	5	5	5	4	4	3	2	[0.54~4.58]

Six animals per group were used.

Each value is the number of animals which showed muscle relaxation.

ED₅₀ value and 95% confidence limits at the time of maximum effect were determined by the probit method.

5) マウスにおける鎮痛作用 (電気刺激法)

NM441 は 1,000mg/kg p.o. で鎮痛作用を示さなかった。Codeine は 3mg/kg p.o. 以上で用量依存的な鎮痛作用を示し、その ED₅₀ 値は 9.70mg/kg であった (Table 3)。

6) ラットの正常体温に対する作用

NM441 は 1,000mg/kg p.o. で正常体温に対し影響を及ぼさなかった。Chlorpromazine は 10mg/kg p.o. で投与後 1~5h に正常体温を有意に下降させた (Fig. 3)。

7) ラットにおける解熱作用

NM441 は 1,000mg/kg p.o. で投与後 3h に発熱体温を有意に下降させたが、下降の程度は軽度であった。Indomethacin は 5mg/kg p.o. で投与後 1~5h に発熱体温を有意に下降させた (Fig. 4)。

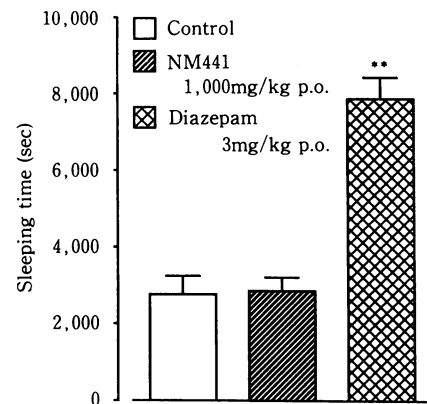


Fig. 2. Effects of NM441 and diazepam on hexobarbital-induced sleep in mice
Column and bar: the mean and SE of 6 experiments
**p<0.01: Significantly different from the control (Dunnnett's test)

Table 3. Analgesic effects of NM441 and codeine in mice (electrical stimulation method)

Drug	Dose (mg/kg p.o.)	Time after drug administration (h)						ED ₅₀ (mg/kg p.o.) [95% confidence limits]
		0.5	1	1.5	2	3	5	
Control	—	0	0	0	0	0	0	—
NM441	1,000	0	0	0	0	0	0	—
Codeine	3	1	0	0	0	0	0	9.70 [1.97~45.92]
	10	3	2	2	0	0	0	
	30	5	4	2	2	0	0	

Six animals per group were used.

Each value is the number of animals which showed analgesia.

ED₅₀ value and 95% confidence limits at the time of maximum effect were determined by the probit method.

8) ラットの条件回避反応に対する作用

NM441 は 1,000mg/kg p.o. で条件回避反応に対し影響を及ぼさなかった。Chlorpromazine は 3mg/kg p.o. で投与後 2h に条件回避反応を有意に抑制した (Fig. 5)。

9) マウスにおける抗痙攣作用

NM441 は 1,000mg/kg p.o. で strychnine および pentetrazol 誘発痙攣ならびに最大電撃痙攣を抑制しなかった。Phenobarbital は 200mg/kg p.o. で strychnine 痙攣の発現を抑制しなかったが、致死作用を抑制し、diazepam は 2mg/kg p.o. 以上で抗 pentetrazol 痙攣作用を示した。また、phenytoin は 100mg/kg p.o. で抗最大電撃痙攣作用を示した (Table 4~6)。

3. 末梢神経系に対する作用

1) マウスの瞳孔径に対する作用

NM441 は 1,000mg/kg p.o. で瞳孔径に影響を及ぼさなかった。Atropine は 1mg/kg p.o. で投与後 10~60 min に瞳孔を有意に散大させた (Fig. 6)。

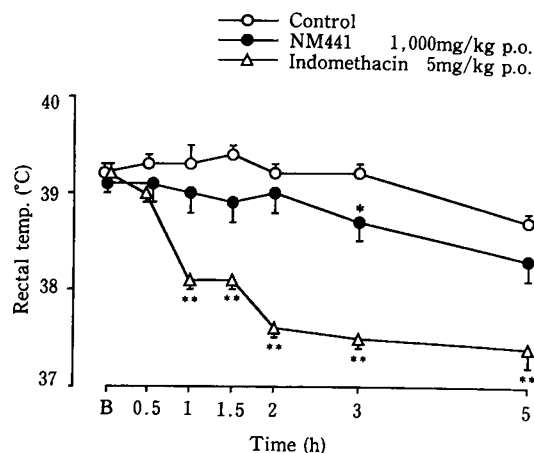


Fig. 4. Effects of NM441 and indomethacin on rectal temperature of yeast-induced febrile rats
B: before drug administration
Point and bar: the mean and SE of 6 experiments
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$: Significantly different from the control at the corresponding time (Dunnnett's test)

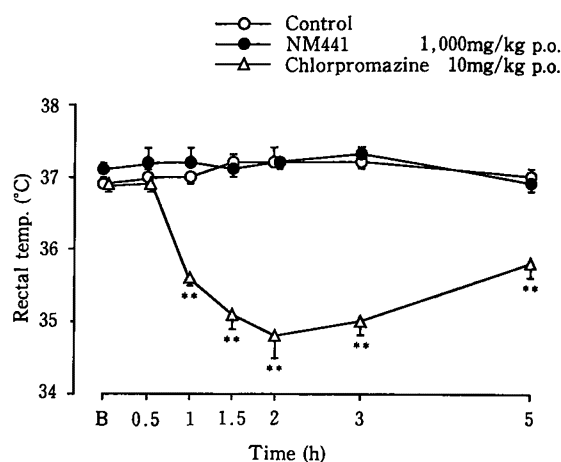


Fig. 3. Effects of NM441 and chlorpromazine on rectal temperature of rats
B: before drug administration
Point and bar: the mean and SE of 6 experiments
** $p < 0.01$: Significantly different from the control at the corresponding time (Dunnnett's test)

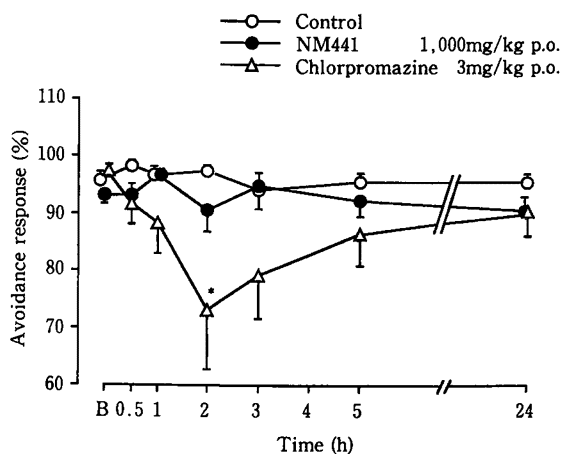


Fig. 5. Effects of NM441 and chlorpromazine on the conditioned avoidance response in rats
B: before drug administration
Point and bar: the mean and SE of 6 experiments
* $p < 0.05$: Significantly different from the control at the corresponding time (Dunnnett's test)

Table 4. Effects of NM441 and phenobarbital on strychnine-induced convulsions in mice

Drug	Dose (mg/kg p.o.)	Tonic extensor convulsion ^{a)}	Death ^{b)}
Control	—	6	6
NM441	1,000	6	6
Phenobarbital	50	6	5
	100	6	4
	200	6	2*

Six animals per group were used.

^{a)} Each value is the number of animals which showed convulsions.

^{b)} Each value is the number of animals died.

* $p < 0.05$: Significantly different from the control (χ^2 -test)

Table 5. Effects of NM441 and diazepam on pentetrazol-induced convulsions in mice

Drug	Dose (mg/kg p.o.)	Clonic convulsion ^{a)}	Death ^{b)}
Control	—	6	5
NM441	1,000	6	6
Diazepam	1	5	0**
	2	2*	0**
	3	0**	0**

Six animals per group were used.

^{a)} Each value is the number of animals which showed convulsions.

^{b)} Each value is the number of animals died.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$: Significantly different from the control (χ^2 -test)

Table 6. Effects of NM441 and phenytoin on maximal electroshock seizures in mice

Drug	Dose (mg/kg p.o.)	Tonic extensor convulsion ^{a)}	Death ^{b)}
Control	—	6	2
NM441	1,000	6	3
Phenytoin	30	6	1
	100	3*	0

Six animals per group were used.

^{a)} Each value is the number of animals which showed convulsions.

^{b)} Each value is the number of animals died.

* $p < 0.05$: Significantly different from the control (χ^2 -test)

2) ネコの瞬膜収縮に対する作用

NM394 は 3mg/kg i.v. 以上で上頸交感神経の節前線維刺激および節後線維刺激による瞬膜収縮を抑制し、血圧を下降させた。Hexamethonium は 1mg/kg i.v. で節前線維刺激による瞬膜収縮のみを抑制 (約 96%) し、血圧を下降させた (Fig. 7)。

3) 摘出ラット横隔膜神経・筋標本に対する作用

NM441 は $10^{-5} \sim 10^{-4}$ M で、NM394 は $10^{-4} \sim 10^{-3}$ M で神経刺激による横隔膜の収縮に影響を及ぼさなかった。*d*-Tubocurarine は 5×10^{-7} M 以上で横隔膜の収縮を有意に抑制した (Fig. 8)。

4) モルモットにおける局所麻酔作用

NM441 は 0.3% 溶液で、NM394 は 1% 溶液で表面麻酔作用および浸潤麻酔作用を示さなかった。Lidocaine は 1% 溶液で 6 例中 4 例に表面麻酔作用を示し、6 例中 5 例に浸潤麻酔作用を示した (Table 7, 8)。

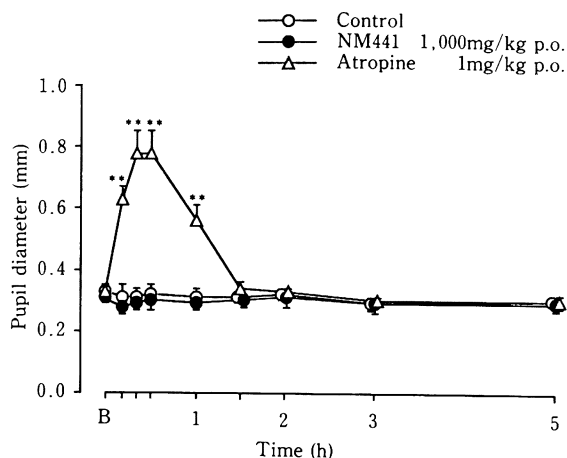


Fig. 6. Effects of NM441 and atropine on pupil size of mice
 B: before drug administration
 Point and bar: the mean and SE of 6 experiments
 ** $p < 0.01$: Significantly different from the control at the corresponding time (Dunnett's test)

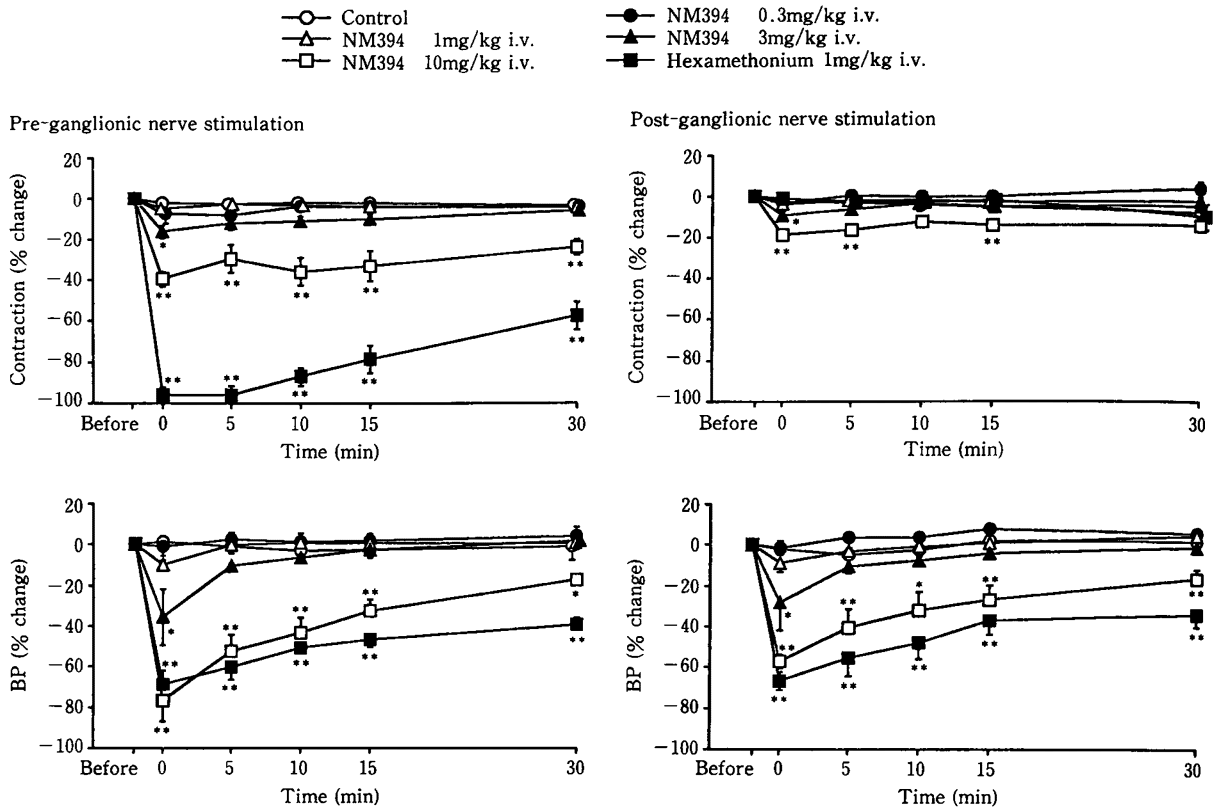


Fig. 7. Effects of NM394 and hexamethonium on nictitating membrane contractions induced by pre- and post-ganglionic nerve stimulation, and blood pressure in anesthetized cats
 BP: blood pressure, Point and bar: the mean and SE of 3 experiments
 The point immediately after test drug administration is shown at 0 time.
 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$: Significantly different from the control at the corresponding time (Dunnett's test)

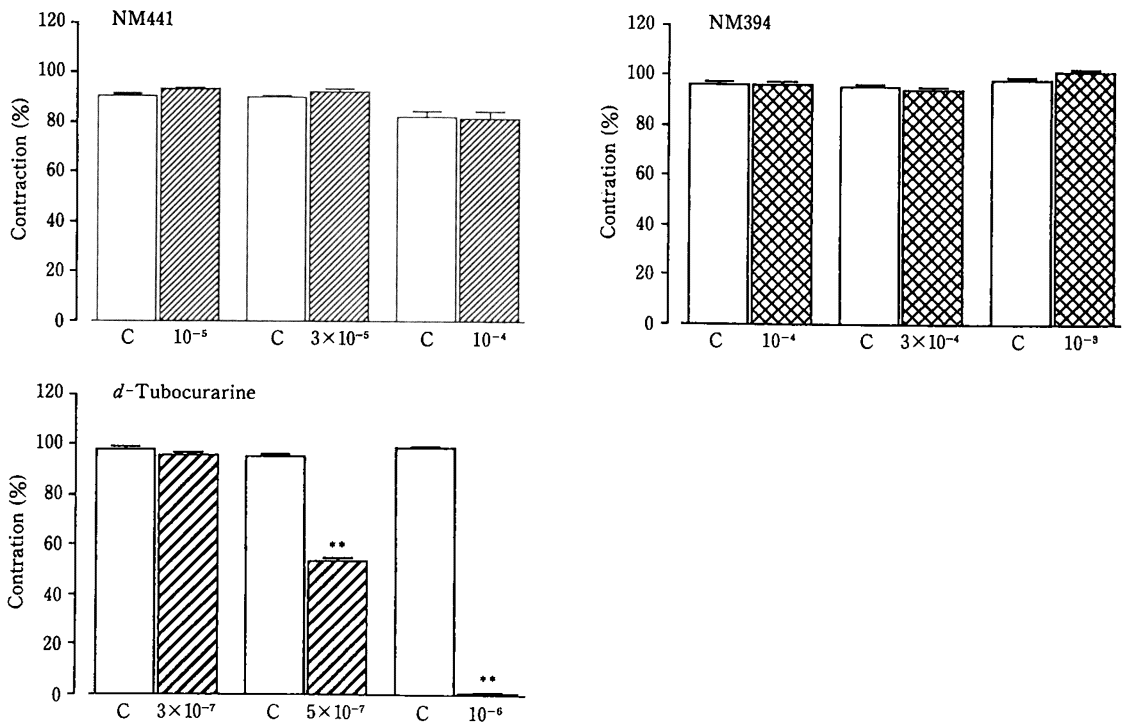


Fig. 8. Effects of NM441, NM394 and *d*-tubocurarine on the contractions of isolated rat diaphragm induced by electrical stimulation of the phrenic nerve
 Ordinate: the percent of contraction before drug, C: control (vehicle)
 Column and bar: the mean and SE of 4 experiments
 ** $p < 0.01$: Significantly different from the corresponding control (Student's t-test)

Table 7. Surface anesthetic activities of NM441, NM394 and lidocaine in guinea-pigs

Drug	Concentration (%)	Time after drug administration (min)						
		0	5	10	15	20	25	30
Control	—	0	0	0	0	0	0	0
NM441	0.3	0	0	0	0	0	0	0
Control	—	0	0	0	0	0	0	0
NM394	1.0	0	0	0	0	0	0	0
Control	—	0	0	0	0	0	0	0
Lidocaine	1.0	4	4	3	3	4	2	2

Six eyes per group were used.

Each value is the number of eyes affected.

Table 8. Infiltration anesthetic activities of NM441, NM394 and lidocaine in guinea-pigs

Drug	Concentration (%)	Time after drug administration (min)						
		0	5	10	15	20	25	30
Control	—	0	0	0	0	0	0	0
NM441	0.3	0	0	0	0	0	0	0
Control	—	0	0	0	0	0	0	0
NM394	1.0	0	0	0	0	0	0	0
Control	—	0	0	0	0	0	0	0
Lidocaine	1.0	0	2	4	4	5	1	2

Six animals per group were used.

Each value is the number of animals affected.

4. 消化器系に対する作用

1) ラットの胃および小腸輸送能に対する作用

NM441 は 1,000mg/kg p.o. で小腸輸送能に影響を及ぼさなかった。Morphine は 5mg/kg s.c. で小腸輸送能を有意に抑制した (Fig. 9)。

2) ラットの胃液および胃酸分泌に対する作用

NM441 は 100~1,000mg/kg i.d. で胃液分泌および胃液酸度に影響を及ぼさなかった。Cimetidine は 30mg/kg i.d. で胃液酸度を有意に低下させ、50mg/kg i.d. で胃液分泌および胃液酸度を有意に低下させた (Fig. 10)。

3) ラット胃粘膜障害作用

NM441 は 1,000mg/kg p.o. で胃粘膜に対し障害作用を示さなかった。Indomethacin は 10mg/kg p.o. で著明な胃粘膜障害作用を示した (Table 9)。

5. 摘出平滑筋に対する作用

1) ウサギ回腸の自動運動に対する作用

代表例を Fig. 11 に示した。NM441 は 3×10^{-5} M 以上で自発収縮の振幅を軽度ながら減少させた。NM394 は 10^{-3} M で振幅をわずかに減少させたが、溶媒でも同様の変化がみられ、自動運動に対する影響は認められなかった。

2) ラット子宮の自動運動に対する作用

(1) 非妊娠子宮

代表例を Fig. 12 に示した。NM441 は 10^{-5} ~ 10^{-4} M で、NM394 は 10^{-4} ~ 10^{-3} M で非妊娠子宮の自動運動に影響を及ぼさなかった。

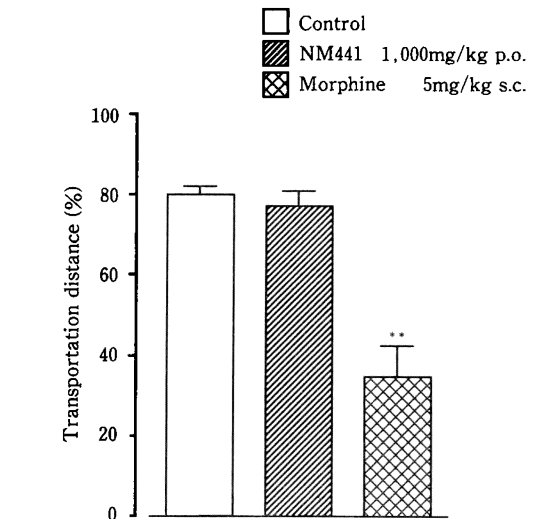


Fig. 9. Effects of NM441 and morphine on gastrointestinal transportation of charcoal meal in rats
Column and bar: the mean and SE of 6 experiments
**p<0.01: Significantly different from the control (Dunnett's test)

(2) 妊娠 20 日目子宮

代表例を Fig. 13 に示した。NM441 は 10^{-5} ~ 10^{-4} M で、NM394 は 10^{-5} ~ 10^{-3} M で妊娠子宮の自動運動に影響を及ぼさなかった。

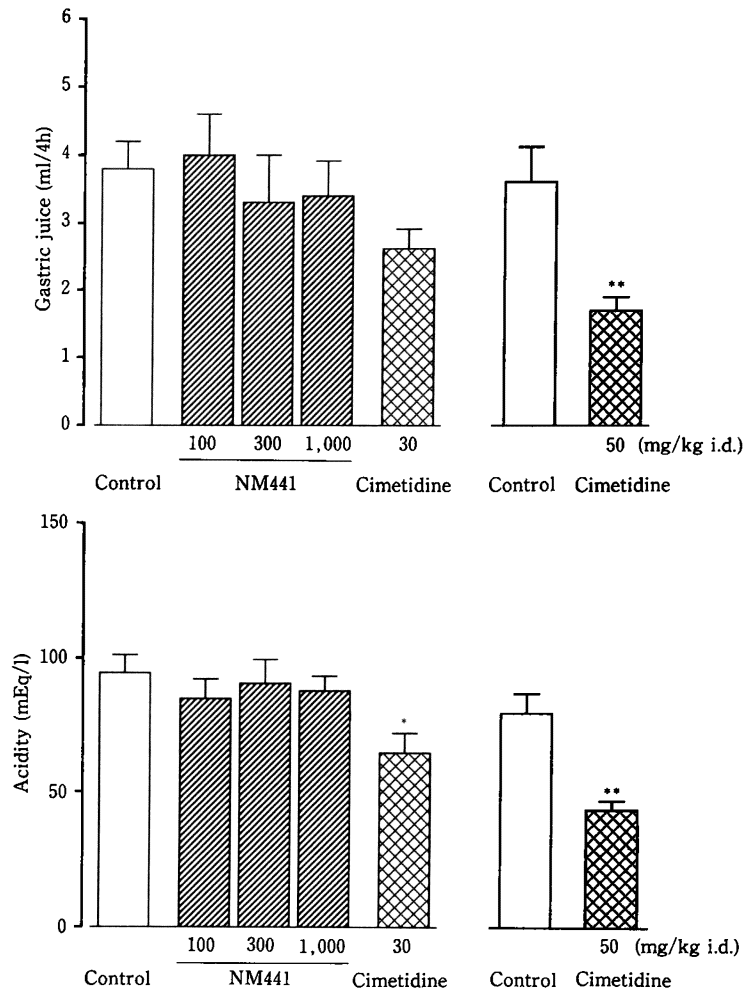


Fig. 10. Effects of NM441 and cimetidine on gastric secretion in pylorus-ligated rats. Gastric juice was collected during the 4-h period immediately after test drug administration.
 Column and bar: the mean and SE of 6 experiments
 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$: Significantly different from the corresponding control (Dunnett's test or Student's *t*-test)

Table 9. Ulcerogenic activities of NM441 and indomethacin in rat gastric mucosa

Drug	Dose (mg/kg p.o.)	Lesion index (mm)
Control	—	0
NM441	1,000	0
Indomethacin	10	2.35 ± 0.63**

Each value is the mean ± SE for 6 experiments.

** $p < 0.01$: Significantly different from the control (Dunnett's test)

3) モルモット回腸の acetylcholine, histamine および Ba^{++} 収縮に対する作用

(1) 抗 acetylcholine 作用

NM441 は $10^{-4}M$ で, NM394 は 10^{-4} および $10^{-3}M$ で acetylcholine 収縮に対して影響を及ぼさなかった。Atropine は $10^{-8}M$ で acetylcholine 収縮を有意に抑制

した (Table 10)。

(2) 抗 histamine 作用

NM441 は $10^{-4}M$ で, NM394 は 10^{-4} および $10^{-3}M$ で histamine 収縮に対して影響を及ぼさなかった。Diphenhydramine は $3 \times 10^{-7}M$ で histamine 収縮を有意に抑制した (Table 11)。

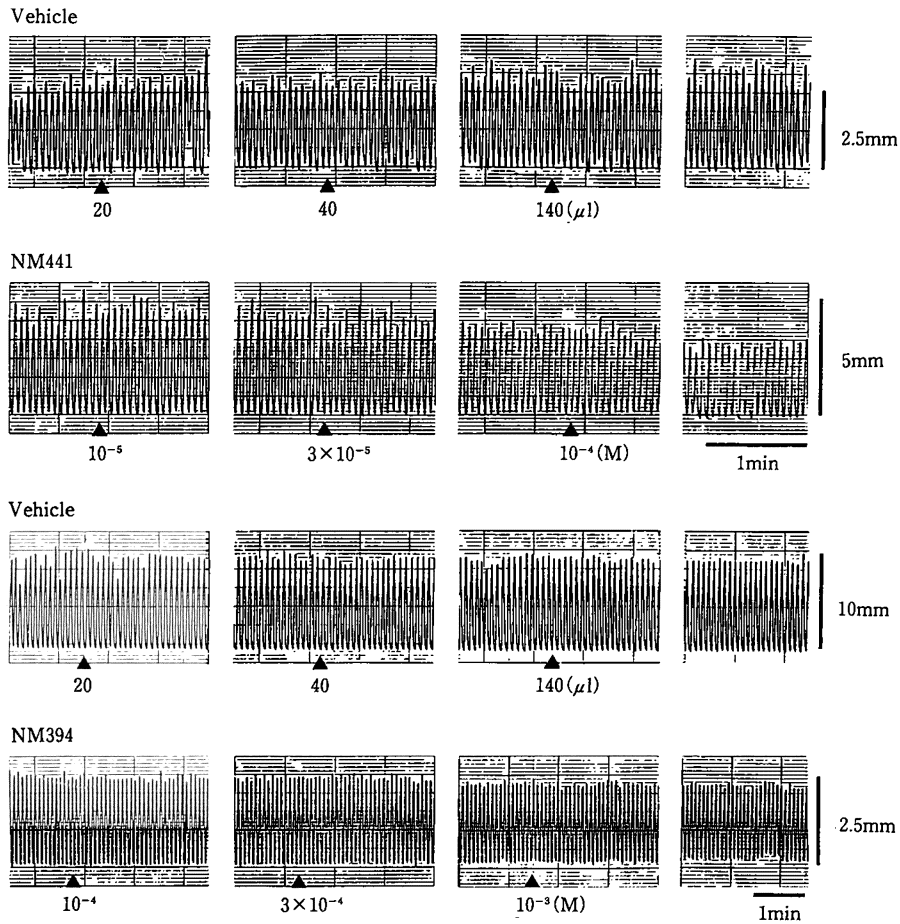


Fig. 11. Representative recordings showing the effects of NM441, NM394 and vehicles on motility of ileum isolated from rabbit
 Vehicles for NM441 and NM394 were dimethyl sulfoxide and 0.1N NaOH, respectively.
 Test drugs and vehicles were added cumulatively at the arrowheads.

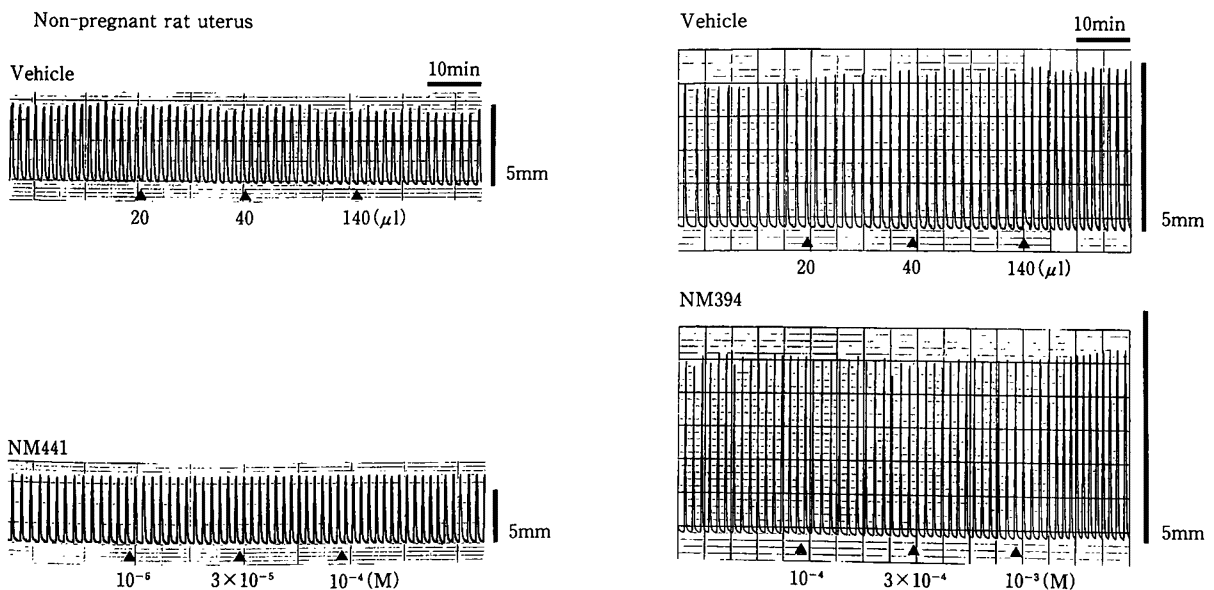


Fig. 12. Representative recordings showing the effects of NM441, NM394 and vehicles on motility of uterus isolated from non-pregnant rat
 Vehicles for NM441 and NM394 were dimethyl sulfoxide and 0.1N NaOH, respectively.
 Test drugs and vehicles were added cumulatively at the arrowheads.

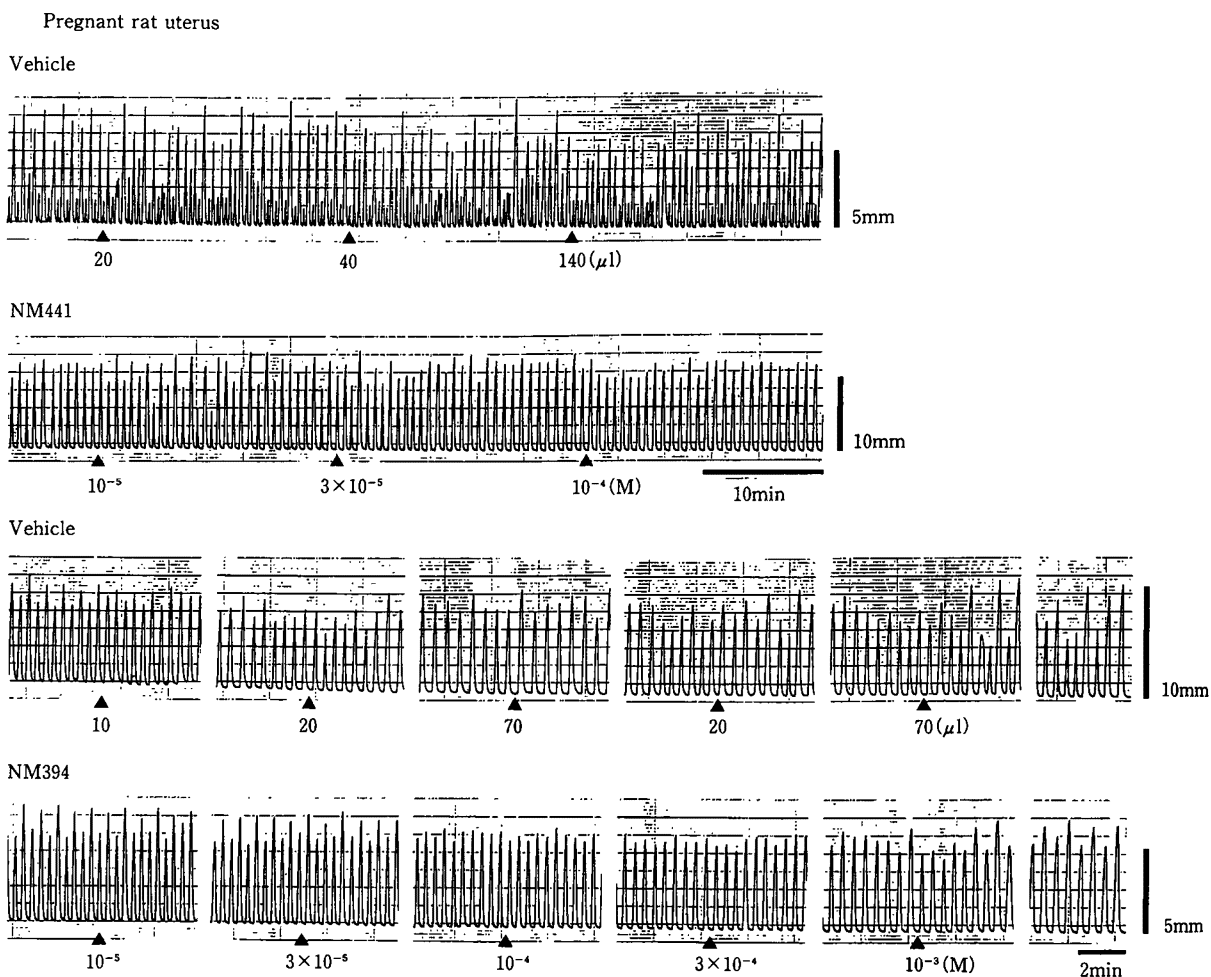


Fig. 13. Representative recordings showing the effects of NM441, NM394 and vehicles on motility of uterus isolated from pregnant rat on the 20th day of gestation
Vehicles for NM441 and NM394 were dimethyl sulfoxide and 0.1N NaOH, respectively.
Test drugs and vehicles were added cumulatively at the arrowheads.

(3) 抗 Ba⁺⁺ 作用

NM441 は 10^{-4} M で, NM394 は 10^{-4} および 10^{-3} M で Ba⁺⁺ 収縮に対して影響を及ぼさなかった。Papaverine は 3×10^{-5} M で Ba⁺⁺ 収縮を有意に抑制した (Table 12)。

4) ラット輸精管の noradrenaline 収縮に対する作用
代表例を Fig. 14 に示した。NM441 は 10^{-4} M で輸精管の noradrenaline による収縮を軽度ながら抑制したが, 溶媒にも同様の抑制作用がみられた。NM394 は 10^{-3} M で noradrenaline 収縮に影響を及ぼさなかった。Phentolamine は 3×10^{-7} M で noradrenaline 収縮を著明に抑制した。

5) モルモット気管筋に対する作用

代表例を Fig. 15-1 および Fig. 15-2 に示した。NM441 は 10^{-4} M で溶媒に比してやや強く気管筋を弛緩させたが, NM394 は 10^{-3} M で影響を及ぼさなかった。Papaverine は 10^{-4} M で気管筋を完全に弛緩させた

Table 10. Effects of NM441, NM394 and atropine on acetylcholine-induced contractions of isolated guinea-pig ileum

Drug	Concentration (M)	Contraction (mm)
Control	—	5.7±0.9
NM441	10^{-4}	5.6±1.1
Control	—	12.7±1.9
NM394	10^{-4}	12.8±1.5
Control	—	6.2±1.7
NM394	10^{-3}	4.1±0.9
Control	—	7.1±1.0
Atropine	10^{-5}	0.8±0.2**

10^{-7} M acetylcholine was applied.

Each value is the mean±SE for 4 experiments.

**p<0.01: Significantly different from the corresponding control (paired t-test)

Table 11. Effects of NM441, NM394 and diphenhydramine on histamine-induced contractions of isolated guinea-pig ileum

Drug	Concentration (M)	Contraction (mm)
Control	—	10.9±1.6
NM441	10 ⁻⁴	11.3±1.5
Control	—	9.3±1.3
NM394	10 ⁻⁴	9.1±0.8
Control	—	9.1±0.9
NM394	10 ⁻³	9.9±0.7
Control	—	11.4±1.6
Diphenhydramine	3×10 ⁻⁷	2.4±0.7**

10⁻⁶M histamine was applied.

Each value is the mean±SE for 4 experiments.

**p<0.01: Significantly different from the corresponding control (paired t-test)

Table 12. Effects of NM441, NM394 and papaverine on BaCl₂-induced contractions of isolated guinea-pig ileum

Drug	Concentration (M)	Contraction (mm)
Control	—	4.1±0.2
NM441	10 ⁻⁴	3.7±0.1
Control	—	3.9±0.3
NM394	10 ⁻⁴	3.8±0.6
Control	—	5.6±0.7
NM394	10 ⁻³	4.7±0.1
Control	—	5.1±0.6
Papaverine	3×10 ⁻⁵	0.9±0.3**

10⁻³M BaCl₂ was applied.

Each value is the mean±SE for 4 experiments.

**p<0.01: Significantly different from the corresponding control (paired t-test)

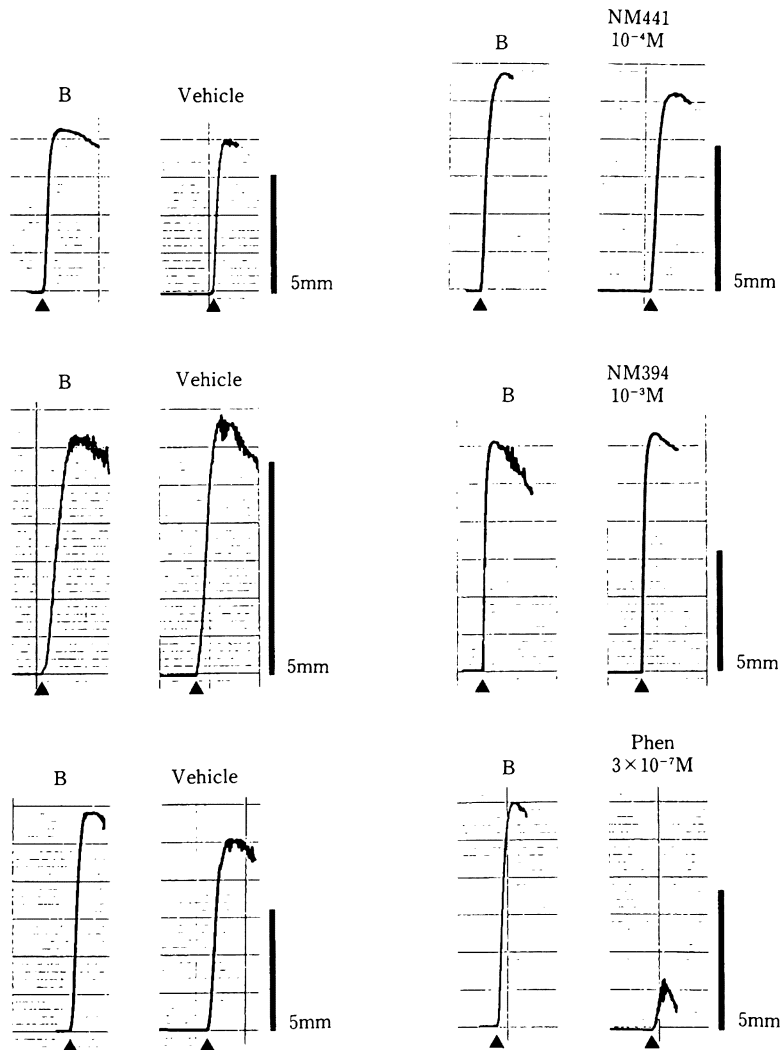


Fig. 14. Representative recordings showing the effects of NM441, NM394, phentolamine (Phen) and vehicles on noradrenaline (NA)-induced contractions of isolated rat vas deferens
 B: before drug treatment
 Vehicles for NM441 and NM394 were dimethyl sulfoxide and 0.1N NaOH, respectively.
 Test drugs were added 5 min before the agonist treatment.
 10⁻⁶M NA was added at the arrowheads.

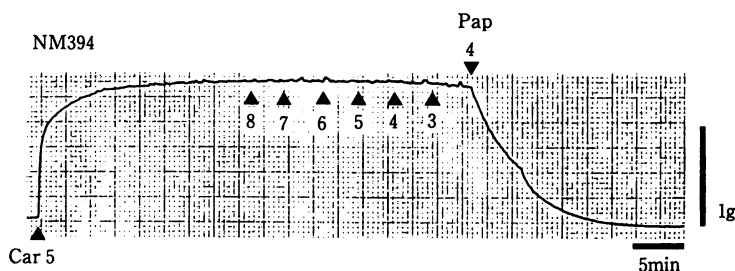
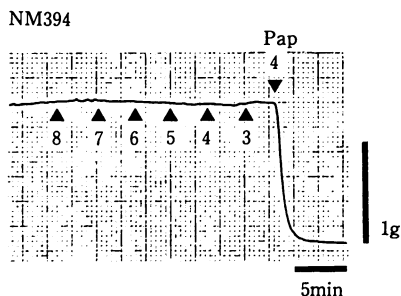
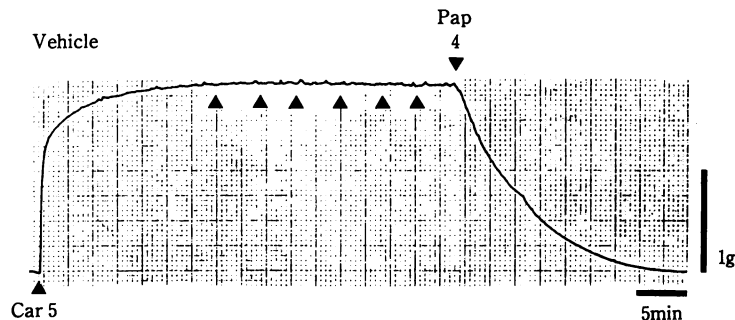
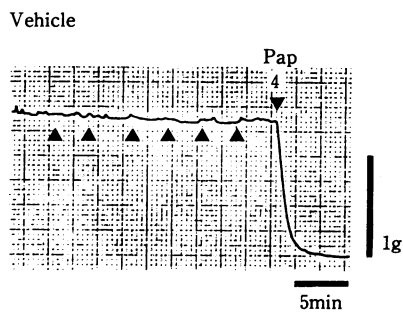
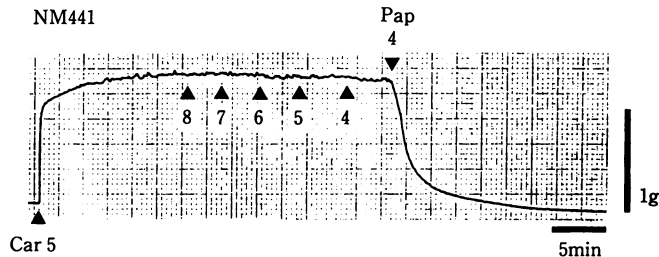
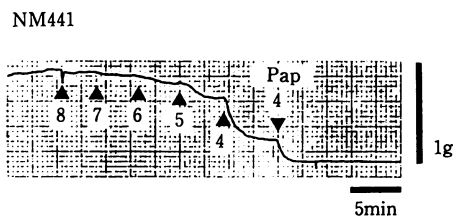
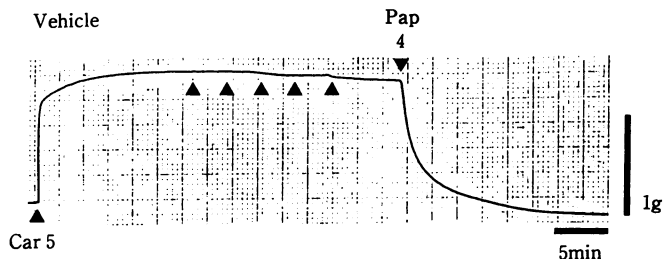
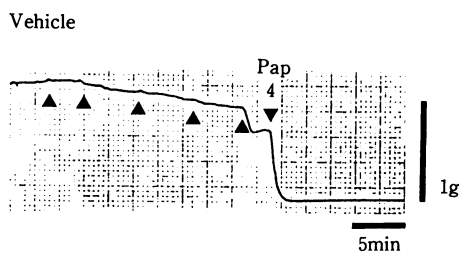


Fig. 15-1. Representative recordings showing the effects of NM441, NM394, papaverine (Pap) and vehicles on the resting tension of the tracheal muscle isolated from a guinea-pig

Vehicles for NM441 and NM394 were dimethyl sulfoxide and 0.1N NaOH, respectively.

Test drugs and vehicles were added cumulatively at the arrowheads.

Negative logarithm concentrations as molar bases are shown below the arrowheads.

Fig. 15-2. Representative recordings showing the effects of NM441, NM394, papaverine (Pap) and vehicles on carbachol (Car)-induced contractions of tracheal muscle isolated from a guinea-pig. For further explanations, see Fig. 15-1.

(Fig. 15-1)。NM441は 10^{-8} ~ 10^{-4} Mで、NM394は 10^{-8} ~ 10^{-3} Mで気管筋のcarbachol収縮に対して影響を及ぼさなかった。Papaverineは 10^{-4} Mでcarbachol収縮を完全に抑制した (Fig. 15-2)。

III. 考 察

1) 中枢神経系：NM441は1,000mg/kgの単回経口投与でラットにおいて軽度の解熱作用を示したが、マウ

スの一般症状、協調運動およびhexobarbital睡眠ならびにラットの自発運動、正常体温および条件回避反応に対して影響を及ぼさず、マウスにおいて筋弛緩作用、鎮痛作用および抗痙攣作用を示さなかった。これらのことから、NM441は単独で経口投与される場合には中枢神経系に対する影響が少ない薬剤であると考えられる。なお、NM441はマウスにおいて1,000mg/kgの単独投与では

痙攣を誘発しないが、fenbufen あるいは theophylline との併用投与により痙攣を誘発し、その痙攣誘発作用は enoxacin や lomefloxacin の作用より弱いことが報告されている¹¹⁾。

2) 末梢神経系に対する作用：NM394 は 3mg/kg i.v. 以上でネコの上頸交感神経節前線維刺激および節後線維刺激による瞬膜収縮をいずれも抑制し、同時に血圧を下降させた。このことから、NM394 の瞬膜収縮抑制作用は交感神経節に対する特異的な遮断作用によるものではないと考えられる。また、同様の作用は norfloxacin¹²⁾、ofloxacin¹³⁾、lomefloxacin¹⁴⁾ および levofloxacin¹⁵⁾ でも報告されており、NM394 に特異的な作用ではないと考えられる。NM441 および NM394 は高濃度 (10^{-4} M および 10^{-3} M) で摘出横隔膜の神経刺激による収縮に影響を及ぼさなかったことから、神経・筋接合部に対する作用は有していないと考えられる。NM441 は 1,000mg/kg p.o. でマウスの瞳孔径に影響を及ぼさず、0.3%の濃度で局所麻酔作用を示さなかった。また、NM394 も 1%の濃度で局所麻酔作用を示さなかった。これらのことから、NM394 を急速に静脈内投与した場合には自律神経系に対して影響を与える可能性が考えられるが、NM441 を経口ないし局所投与した場合には自律神経系および体性神経系に対してほとんど影響を及ぼさないものと考えられる。

3) 消化器系：NM441 はラットにおいて 1,000mg/kg p.o. で胃および小腸輸送能に影響を及ぼさず、胃粘膜障害作用を示さなかった。また、1,000mg/kg i.d. で胃液および胃酸分泌に影響を及ぼさなかった。これらのことから、NM441 の消化器系に対する影響は少ないと考えられる。

4) 平滑筋：NM441 は 3×10^{-5} M 以上で摘出回腸の自発収縮の収縮高を軽度減少させ、 10^{-4} M で摘出気管筋を軽度ながら弛緩させたが、これら以外の摘出平滑筋(子宮、輸精管)に対しては 10^{-4} M で影響を及ぼさず、鎮痙作用(抗 acetylcholine 作用, 抗 histamine 作用, 抗 Ba⁺⁺ 作用, 抗 noradrenaline 作用)も示さなかった。NM394 は 10^{-3} M で摘出平滑筋(回腸, 子宮, 輸精管, 気管筋)に対して影響を及ぼさず、鎮痙作用も示さなかった。これらの結果から、NM441 および NM394 の平滑筋に対する影響は少なく、前述のごとく自律神経系に対する影響も少ないと考えられる。

文 献

- 1) Morino A, Okuyama Y, Momota K, Ohyabu M, Ushimaru K: Pharmacokinetics of NM441, a new quinolone, in laboratory animals. 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Anaheim, 1992
- 2) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. Antimicrob Agents Chemother 35: 2490~2495, 1991
- 3) Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. Antimicrob Agents Chemother 35: 2496~2499, 1991
- 4) Irwin S: The action of drugs on psychomotor activity. Rev Can Biol 20: 239~250, 1961
- 5) Mogenson G J, Wu M, Manchanda S K: Locomotor activity initiated by microinfusions of picrotoxin into the ventral tegmental area. Brain Res 161: 311~319, 1979
- 6) Dunham N W, Miya T S: A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. J Am Pharm Ass 46: 208~209, 1957
- 7) Courvoisier S, Ducrot R, Julou L: Nouveaux aspects experimentaux de l'activite centrale des derives de la phenothiazine. In Psychotropic Drugs, (Garattini S, Ghetti V ed.), p.373~391, Elsevier Publishing Co, Amsterdam, 1957
- 8) Tsurumi K, Hiramatsu Y, Nozaki M, Hayashi M, Fujimura H: Pharmacological actions of tiaramide hydrochloride: a new anti-inflammatory drug. Arzneim-Forsch 22: 724~732, 1972
- 9) Shay H, Komarov S A, Fels S S, Merance D, Gruenstein M, Sipler E: A simple method for the uniform production of gastric ulceration in rat. Gastroenterology 5: 43~61, 1945
- 10) Takagi K, Takayanagi I, Fujie K: Chemicopharmacological studies on antispasmodic action. XV. Non-specific antispasmodic action on tracheal muscle. Chem Pharm Bull 6: 716~720, 1958
- 11) 鶴飼洋司郎, 山崎 晃, 黒坂智恵美, 石間 強, 吉國義明, 木村喜代史: プロドラッグ型キノロン系抗菌薬 NM441 の痙攣誘発作用について。日化療会誌 44(S-1): 102~112, 1996
- 12) 大久保秀夫, 瀬川 満, 平山隆士, 西納啓吾: 新しい合成抗菌薬 1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid の一般薬理作用(1) 中枢神経系, 末梢神経系に対する作用。Chemotherapy 29(S-4): 965~984, 1981
- 13) 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): 1148~1161, 1984
- 14) 森川宏二, 橋本繁輝, 岩永裕氏, 牧野栄一, 山崎光雄: NY-198 の一般薬理作用(2) 自律神経系, 末梢神経系およびその他に対する作用。Chemotherapy 36(S-2): 284~299, 1988
- 15) Takasuna K, Kasai Y, Usui C, Takahashi M, Hirohashi M, Tamura K, Takayama S: General pharmacology of the new quinolone antibacterial agent levofloxacin. Arzneim-Forsch 42: 408~418, 1992

General pharmacological studies of NM441 (1)

Effects on central and peripheral nervous systems, gastrointestinal tract and smooth muscle

Kohei Kura, Hisashi Fukui, Takako Fukui, Miyuki Okamoto,
Koyuki Tajima, Chiemi Kurosaka, Seiji Hayashi, Hiroshi Fujisawa,
Kichiro Inoue, Yojiro Ukai, Fusao Ueda,
Yoshiaki Yoshikuni and Kiyoshi Kimura
Research Laboratories, Nippon Shinyaku Co., Ltd.
Nishiohji, Hachi-jo, Minami-ku, Kyoto 601, Japan

General pharmacological properties of NM441, a new quinolone antibacterial agent, were investigated in various species of animals. The following results were obtained.

1) General signs and gross behavior: NM441 at 1,000mg/kg p.o. had no effect on general signs and gross behavior in mice.

2) Central nervous system: NM441 at 1,000mg/kg p.o. slightly lowered yeast-induced fever in rats. At the same dose, it had no effect on locomotor activity, normal body temperature or conditioned avoidance response in rats. NM441 at 1,000mg/kg p.o. had no effect on motor coordination, traction performance or hexobarbital-induced sleep, and had no analgesic or anticonvulsant effect in mice.

3) Peripheral nervous system: NM394, an active metabolite of NM441, at doses more than 3mg/kg i.v. suppressed nictitating membrane contractions induced by superior cervical pre- or post-ganglionic nerve stimulation and decreased blood pressure in anesthetized cats. NM441 at 1,000mg/kg p.o. had no effect on pupil size in mice. NM441 (10^{-4} M) and NM394 (10^{-3} M) had no effect on contractions of isolated rat diaphragm induced by electrical stimulation of the phrenic nerve. NM441 (0.3%) and NM394 (1%) produced no local anesthesia in guinea-pigs.

4) Gastrointestinal tracts: Intraduodenally administered NM441 at 1,000mg/kg had no effect on gastric secretion in pylorus-ligated rats. NM441 at 1,000mg/kg p.o. had no effect on gastrointestinal transportation of charcoal meal in rats. At the same dose, it had no ulcerogenic activity in rat gastric mucosa.

5) Smooth muscle: NM441 at concentrations more than 3×10^{-5} M slightly decreased the motility of isolated rabbit ileum, but even at 10^{-3} M, NM394 did not. NM441 (10^{-4} M) and NM394 (10^{-3} M) had no effect on the motility of isolated rat uterus, and acetylcholine-, histamine- or Ba^{++} -induced contraction of isolated guinea-pig ileum, and noradrenaline-induced contraction of isolated rat vas deferens. NM441 (10^{-4} M) slightly relaxed isolated guinea-pig tracheal muscle, but had no effect on carbachol-induced contraction. NM394 (10^{-3} M) had no effect on tonus nor on carbachol-induced contraction of tracheal muscle.