

NM441 の一般薬理作用 (2)

呼吸・循環器系, 泌尿器系およびその他の組織に及ぼす影響

倉 紘平・越智 誠支・田中 充士・岡本美由紀・林 誠治・尾崎 孝幸
 武部 美香・松尾 典子・井上 吉郎・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 の呼吸・循環器系, 泌尿器系およびその他の組織に及ぼす影響を検討し, 以下の成績を得た。麻酔非開胸犬において NM441 の活性本体である NM394 1mg/kg 以上の静脈内投与 (以下, i.v.) で心電図波形に変化 (P, R および T 波高の増減, P および T 波高の逆転等) がみられ, 3mg/kg i.v. 以上で血圧下降, 10mg/kg i.v. で呼吸数の増加, 大腿動脈血流量の減少がみられた。NM441 100mg/kg の十二指腸内投与では心拍数の軽度な増加以外に呼吸・循環器系に対する影響はみられなかった。麻酔開胸犬において NM394 3mg/kg i.v. 以上で血圧下降, 左心室内圧および左心室内圧拡張末期圧の減少, 大腿動脈血流量の増加ないし増加傾向, 総末梢血管抵抗の減少傾向がみられ, 10mg/kg i.v. で心拍数, 心拍出量および dP/dt max の減少がみられた。麻酔ネコにおいて NM394 10mg/kg i.v. で血圧下降とともに頸動脈閉塞による昇圧反応および acetylcholine による降圧反応の抑制, noradrenaline による昇圧反応の抑制傾向がみられた。麻酔ラットにおいて NM394 10mg/kg i.v. による血圧下降は cimetidine あるいは diphenhydramine 10mg/kg i.v. の前処置によって抑制された。NM394 30mg/kg i.v. でモルモットにおける気道収縮作用はみられなかった。NM394 3×10^{-4} M 以上でモルモット摘出乳頭筋の収縮に軽度な抑制がみられた。ラットの摘出大動脈において, NM394 10^{-4} M 以上で noradrenaline 収縮の抑制, 10^{-3} M で K^+ 収縮の軽度な抑制がみられた。ラットにおいて NM441 1,000mg/kg の経口投与で carrageenin 浮腫に対する抑制がみられ, 腎機能, 肝機能, 血糖値および血液凝固系に対する影響はみられなかった。NM394 10^{-3} M でウサギ血小板の collagen 凝集に対する抑制がみられたが, ADP および arachidonic acid 凝集に対する抑制ならびにラット赤血球溶血作用はみられなかった。

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で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。本薬は経口投与後, 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い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呼吸・循環器系, 泌尿器系およびその他の組織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, *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.) する場合には, NM394 100 mg 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 0.1 N 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。その他, 本実験に使用した薬物を以下に示す。

Acetylcholine chloride (ACh, Ovisot®, 第一製薬), barbital sodium, ethyl ether (ether), glucose, histamine dihydrochloride (His), sodium citrate, sulfobromophthalein sodium trihydrate (BSP), NaOH, HCl, NaCl, KCl, CaCl₂, MgCl₂, NaH₂PO₄, NaHCO₃ (以上, ナカライテスク), adenosine diphosphate (ADP), arachidonic acid, λ-carrageenin, glibenclamide, indomethacin, l-noradrenaline hydrochloride (NA), prostaglandin E₁ (PGE₁), saponin, urethane (以上, Sigma), pentobarbital sodium (Nembutal®, ダイ

* 〒601 京都市南区西大路通八条下ル

ナボット), papaverine hydrochloride, phenolsulphonphthalein sodium (PSP) (以上, 東京化成工業), heparin sodium (武田薬品工業), cimetidine (Pharmatex Italia S.R.L.), warfarin potassium (Warfarin[®], エーザイ), furosemide (Radiamin[®], 日本新薬), ketamine hydrochloride (Ketalar[®], 三共), diphenhydramine hydrochloride (田辺), collagen (Collagen Reagent Horm[®], HORMON-CHEMIE), gallamine triethiodide (FLAXEDIL[®], MAY & BAKER)。

Cimetidine は 0.1N HCl に溶解した後, 生理食塩液で希釈して使用した。その他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。

2. 実験動物

使用した動物は体重 150~300g の Slc: Sprague-Dawley 系雄性ラット, 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 3~4 kg の JW-NIBS 系雄性ウサギ (ラビトン研究所), 体重 4~5.5kg の雌雄雑種ネコ (Liberty Laboratories), 体重 7~13kg の雌雄ビーグル犬 (日本農産工業, 薬研ファームおよび Hazleton LRE) 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; イヌ用: LAB diet 4360, ピュリナ大洋ペットフードあるいは TC-1, 大洋ペットフード) 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* の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 呼吸・循環器系に対する作用

1) 麻酔非開胸犬における血圧, 心拍数, 心電図, 大腿動脈血流量および呼吸数に対する作用

(1) NM394 静脈内投与の作用

雌性ビーグル犬を 1 群 4 頭として使用した。Pentobarbital sodium 30mg/kg i.v. と barbital sodium 150mg/kg の皮下投与 (s.c.) により麻酔した後, 背位に固定した。呼吸数は気管カニューレ先端部に取りつけたサーミスタ呼吸用ピックアップ (TR-612T, 日本光電) を用い, 生体電気用プリアンプ (AB-621G, 日本光電) を介して測定した。血圧は右大腿動脈内に挿入したカニューレを圧トランスデューサー (TP-300T, 日本光電) に接続し, 歪圧力用プリアンプ (AP-620G, 日本光電) を介し, 平均血圧はその出力を多用途積分ユニット (EI-600G, 日本光電) に導いて測定した。また, 心電図は標準四肢第 II 誘導法により針電極を用いて生体電気用プリアンプを介し, 心拍数は心電図の R 波をトリガーとして瞬時心拍計

ユニット (AT-600G, 日本光電) を介して, それぞれ測定した。大腿動脈血流量は左大腿動脈に電磁流量計用プローブ (FC-025T, 日本光電) を装着し, 電磁流量計 (MFV-2100, 日本光電) を用いて測定した。各測定値をレクチコーダ (RJG-4128, 日本光電) およびサーマルアレイレコーダ (WS-682G, 日本光電) 上に同時に記録した。なお, 心電図の解析は ECG processor (Softtron) を用いて行った。被験薬の投与は左腋側皮静脈内に留置したカニューレより 3ml/min (薬液濃度 0.15~5mg/ml) で投与した。測定時間は投与後 60min までとした。

(2) NM441 十二指腸内投与の作用

雌雄ビーグル犬を 1 群 4 頭として使用した。以下, 3.1)(1)項に記載した方法で実験を行った。ただし, 被験薬の投与 (NM441 100mg/ml の懸濁液を 1ml/kg) は, 予め十二指腸内に留置しておいたカニューレを通じて行った。測定時間は被験薬投与後 5h までとした。

2) 麻酔開胸犬における心機能および全身循環動態に対する NM394 静脈内投与の作用

雌雄ビーグル犬を 1 群 4 頭として使用した。動物を pentobarbital sodium 30mg/kg i.v. と barbital sodium 150mg/kg s.c. により麻酔した後, 人工呼吸下に左第 4, 5 肋骨間で開胸し, 第 5 肋骨を切除した。次いで心嚢膜を切開し, ハンモック状に心臓を吊るして固定した。血圧は左大腿動脈内に挿入したカニューレを圧トランスデューサー (TP-300T, 日本光電) に接続し, 血圧測定用アンプ (AP-641G, 日本光電) を介して測定した。心拍数は心電図の R 波をトリガーとして瞬時心拍計ユニット (AP-600G, 日本光電) を介して測定し, 心拍出量は大動脈起始部に電磁流量計用プローブを装着し, 電磁流量計 (MFV-2100, 日本光電) を用いて測定した。大腿動脈血流量は右大腿動脈に電磁流量計用プローブを装着し, 電磁流量計を用いて測定した。左心室内圧は左総頸動脈より左心室内にカテーテルトランスデューサー (Millar micro-tip[®] catheter pressure transducer, Model TEC-10L, Millar Instruments Inc.) を挿入し, これを生体電気用プリアンプ (AB-621G, 日本光電) に接続して測定した。また, その一次微分最大値 (dP/dt max) を微分ユニット (ED-601G, 日本光電) を介して測定した。総末梢血管抵抗は平均血圧/心拍出量により算出した。被験薬の投与は 3.1)(1)項と同様に行い, 測定時間は投与後 15min までとした。

3) 麻酔ネコにおける NA, ACh および頸動脈閉塞による血圧変化に対する NM394 静脈内投与の作用

ネコを 1 群 4 匹として使用した。動物を ketamine hydrochloride 20mg/kg の筋肉内投与により導入麻酔し, 次いで pentobarbital sodium 10mg/kg i.v. および barbital sodium 150mg/kg s.c. により麻酔した後, 背位に固定した。気道を確保するために気管にカニューレを挿入し, 被験薬, NA および ACh を投与するため左腋

側皮静脈内にカニューレを留置した。血圧は右大腿動脈内に挿入したカニューレを圧トランスデューサー (TP-200T, 日本光電) に接続し, 血圧測定用アンプ (AP-641G, 日本光電) を介して, レクチコーダ (RJG-4124, 日本光電) 上に記録した。血圧が安定した後に NA $3\mu\text{g}/\text{kg}$, ACh $1\mu\text{g}/\text{kg}$ を順次カニューレを通じて投与し, 次に頸動脈閉塞 (30sec) を行って血圧の変化を記録した。次いで, 被験薬 (薬液濃度 $0.15\sim 5\text{mg}/\text{ml}$) を $3\text{ml}/\text{min}$ の一定速度で投与し, 血圧が安定した後 (投与 5min 後) に再び NA および ACh の投与ならびに頸動脈閉塞を行って血圧の変化を記録し, 被験薬投与前と後での血圧に対する反応を比較した。

4) 麻酔ラットにおける NM394 および His の血圧下降作用に対する diphenhydramine および cimetidine の影響

ラットを 1 群 6 匹として使用した。動物を urethane $1.3\text{g}/\text{kg}$ の腹腔内投与 (i.p.) により麻酔した後, 背位に固定した。平均血圧の測定は右大腿動脈内にカニューレを挿入し, それを圧トランスデューサー (TP-200T, 日本光電) に接続し, 歪圧力用プリアンプ (AP-621G, 日本光電) を介して行った。血圧が安定した後, 被験薬投与のために左大腿静脈内に留置したカニューレを通じて His $30\mu\text{g}/\text{kg}$, NM394 $10\text{mg}/\text{kg}$ を順次に静脈内投与した。次に diphenhydramine hydrochloride あるいは cimetidine $10\text{mg}/\text{kg}$ を静脈内投与し, 血圧が安定した後に再び His および NM394 を投与し, H_1 -あるいは H_2 -blocker 投与前と後での His および NM394 の血圧下降作用を比較した。NM394, diphenhydramine hydrochloride および cimetidine は $10\text{mg}/\text{ml}$ の溶液を, His は $30\mu\text{g}/\text{ml}$ の溶液をそれぞれ $1\text{ml}/\text{kg}$ の投与容量で投与した。NM394 および His は約 5sec で投与し, diphenhydramine hydrochloride および cimetidine は約 15sec で投与した。

5) モルモットの気道に対する作用

Konzett and Rössler法⁴⁾に準じて実験を行った。モルモットを 1 群 3 匹として使用した。動物を urethane $1.5\text{g}/\text{kg}$ i.p. により麻酔した後, 気道抵抗測定のため側管を有する気管カニューレを挿入した。人工呼吸器 (rodent ventilator, model 684, Harvard) を気管カニューレに連結して人工呼吸を行い, gallamine triethiodide $5\text{mg}/\text{kg}$ を静脈内投与して自発呼吸を消失させた。気道抵抗は気道から overflow する空気量を気管カニューレ側管に連結した bronchospasm transducer (7020, UGO BASILE) を用い, 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。気道収縮は気管カニューレを完全に閉じることによって得られた maximum overflow を 100% として示した。

6) 摘出モルモット右心房の拍動数に対する作用

モルモットを ether 麻酔下で頸動脈切断により放血致死させた。開胸後, 直ちに modified Krebs 液の入った容器に心臓を取り出し, 洞房結節を傷つけないように右心房を切り取って標本を作製し, 1 群 4~5 標本を使用した。心房標本を modified Krebs 液 (31°C , $95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$ 通気) で満たした 20ml のマグナス槽中に 0.5g の負荷を加えて懸垂し, その自発性収縮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) を介して測定した。拍動数は収縮力の出力をトリガーとして瞬時心拍計ユニット (AT-601G, 日本光電) を駆動させて, レクチコーダ (RJG-4024, -4124, 日本光電) 上に記録した。20min ごとに栄養液を交換して標本を約 1h 安定させた後, 被験薬をマグナス槽中に累積的に注入して, 拍動数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; CaCl_2 , 2.5; MgCl_2 , 1.2; NaH_2PO_4 , 1.2; NaHCO_3 , 15.5; glucose, 11.5

7) 摘出モルモット乳頭筋の収縮に対する作用

モルモットを ether 麻酔下で頸動脈切断により放血致死させた。開胸後, 直ちに modified Krebs 液の入った容器に心臓を取り出し, 右心室より乳頭筋を切り取って標本とし, 1 群 4~5 標本を使用した。標本を modified Krebs 液 (31°C , $95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$ 通気) で満たした 20ml のマグナス槽中に 0.5g の負荷を加えて懸垂し, その張力変化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) を介してレクチコーダ (RJG-4024, -4124, 日本光電) 上に記録した。標本に対する刺激はフィールド刺激とし, 電気刺激装置 (SEN-7203, 日本光電) を用いてパルス幅 1msec の矩形波刺激を 1Hz の頻度で与えた。刺激電圧は収縮反応誘発閾値の 2 倍に設定した。20min ごとに栄養液を交換して標本を約 1h 安定させた後, 被験薬を累積的にマグナス槽中に注入して収縮に対する作用を検討した。

8) 摘出ラット血管 (胸部大動脈) に対する作用

ラットを ether 麻酔下で頸動脈切断により放血致死させた後, 胸部大動脈を摘出した。幅約 1.5mm , 長さ約 15mm のラセン状血管標本を作製し, 1 群 4 標本を使用した。標本を modified Krebs 液 (37°C , $95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$ 通気) で満たした 10ml のマグナス槽中に 1g の負荷を加えて懸垂し, 張力変化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) を介してレクチコーダ (RJG-4124, -4024, 日本光電) 上に記録した。20min ごとに栄養液を交換しながら標本を約 1h 安定させた後, 以下の実験を行った。

(1) Tonus に対する作用

被験薬を累積的に注入して血管の静止時張力に対する作用を検討した。

(2) NA および K⁺ 収縮に対する作用

NA 10⁻⁶M の注入あるいは KCl 10⁻¹M を含む modified Krebs 液に置換することによって持続性の血管収縮を惹起し、収縮が一定になった時点で被験薬を累積的に注入した。

4. 泌尿器系に対する作用

1) ラットの尿量、尿中電解質排泄量および尿 pH に対する作用

ラットを 1 群 6 匹として使用した。24h 絶食させた後に被験薬を生理食塩液 (25ml/kg) 中に含ませて経口投与した。投与後、ラットを個別採尿ケージに入れ、5h にわたって尿を採取し、尿量および尿中電解質濃度 (Na⁺, K⁺ および Cl⁻) を測定し、尿中電解質排泄量を求めた。尿中電解質濃度は電解質自動分析装置 (セラ 300A, 堀場製作所) を用いて測定し、尿 pH は pH メーター (HM-18E, 東亜電波) を用いて測定した。

2) ラットの腎機能に対する作用 (PSP 試験)

ラットを 1 群 8 匹として使用した。蒸留水 30ml/kg を経口負荷し、その 1.5h 後に被験薬懸濁液 10ml/kg および蒸留水 20ml/kg を経口投与した。被験薬投与 30min 後に 0.5% PSP 溶液 2ml/kg を ether 軽麻酔下に大腿静脈内に投与し、直ちに動物を個別採尿ケージに収容した。PSP 注射後、15 および 60min に採尿し、得られた尿を必要に応じて適宜希釈した後、希釈尿 2ml に 5N NaOH 0.1ml を加えて発色させ、分光光度計 (Auto Sipper Photometer U-1080, 日立) を用いて吸光度 (波長 560nm) を測定し、PSP 排泄量を算出した。

5. その他

1) ラットの肝機能に対する作用 (BSP 試験)

Klaassen and Plaa⁵⁾ の方法により実験を行った。ラットを 1 群 8 匹として使用した。動物を pentobarbital sodium (50mg/kg i.p.) により麻酔した後、腹部を切開して被験薬を十二指腸内に投与した。被験薬投与 30min 後に、BSP 100mg/kg を大腿静脈より投与した。BSP 投与後、1, 2, 4, 8, 16 および 32min に、予め大腿動脈内に留置した採血用カニューレより各 0.3ml 採血した。血液を遠心分離した後、血漿 100 μ l を採取して 0.1N NaOH 7.9ml を加え、分光光度計 (Auto Sipper Photometer U-1080, 日立) を用いて吸光度 (波長 580nm) を測定し、血漿中 BSP 濃度を算出した。

2) ラットの血液凝固系に対する作用

ラットを 1 群 8 匹として使用した。採血 24h 前および 30min 前の 2 回、被験薬を経口投与し、ether 麻酔下に腹部大動脈より 3.13% sodium citrate 溶液 0.5ml の入った採血管 (ペノジェクト真空採血管, テルモ) に血液 4.5ml を採取した。血液を遠心分離 (3,000rpm, 10min)

して血漿を得、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間を全自動血液凝固測定装置 (Coagmaster, 三共) を用いて測定した。なお、動物は採血前 24h 絶食させた。

3) ウサギ血小板の凝集反応に対する作用

ウサギを 1 群 4 羽として使用した。頸動脈より採血し、1/10 容の 3.8% sodium citrate を加えた後、直ちに遠心分離 (1,200rpm, 7min) して上清を得、platelet rich plasma (PRP) とした。さらに、下層を遠心分離 (3,000rpm, 10min) して上清を得、platelet poor plasma (PPP) とした。PRP 200 μ l に被験薬溶液 25 μ l を加え、37°C で 5min インキュベーション後、凝集惹起物質溶液 25 μ l を加えて 10min の凝集反応を血小板凝集計 (NKK HEMA TRACER 1, Model PAT-4M, 二光バイオサイエンス) を用いて測定した。血小板凝集惹起物質として collagen (最終濃度: 10 μ g/ml), ADP (最終濃度: 5 μ M) および arachidonic acid (最終濃度: 150 μ M) を用いた。被験薬の作用は PRP の透過率を 0%, PPP の透過率を 100% とした時の最大凝集時の透過率として求めた。

4) ラット赤血球に対する作用

被験薬の各濃度につき 6 回の実験を行った。Ether 麻酔下、ラットの腹部大動脈より heparin 加血 (1/20 容の 200units/ml heparin) として採血し、遠心分離 (3,000rpm, 10min) 後、赤血球を採取した。得られた赤血球を 10 倍容量の生理食塩液で 3 回洗浄した後、10% 赤血球浮遊液を調製した。生理食塩液 4ml に、被験薬溶液 0.5ml および 10% 赤血球浮遊液 0.5ml を加えて 37°C, 30min インキュベーション後、遠心分離 (3,000rpm, 10min) し、上清の吸光度を分光光度計 (Auto Sipper Photometer U-1080, 日立) を用いて波長 540nm で測定した。被験薬の作用は 10% 赤血球浮遊液 0.5ml に蒸留水 4.5ml を加えて溶血させた時の上清の吸光度に対する比率 (%) として示した。

5) ラットの carrageenin 浮腫に対する作用

Winter et al⁶⁾ の方法に準じて実験を行った。ラットを 1 群 6 匹として使用した。被験薬の経口投与 30min 後に 0.5% λ -carrageenin 生理食塩液溶液 0.1ml を右後肢足蹠皮下に注射した。Carrageenin 注射直前および注射後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 5h に plethysmometer (7150, UGO BASILE) を用いて右後肢足蹠の容積を測定し、carrageenin 注射後の容積値から注射前のそれを差し引き腫脹度 (ml) を求めた。

6) ラットの血糖値に対する作用

ラットを 1 群 8 匹として使用した。被験薬投与直前ならびに投与後 0.5, 1, 2, 3 および 5h に尾先端より血液 10 μ l を採取し、グルコースオキシダーゼ法による測定キット (Blood Sugar-GOD-Perid-Test[®], ベーリンガーマンハイム) を用いて血糖値を測定した。

6. 統計処理

有意差検定は paired t-test, Student's t-test あるいは一元配置分散分析後に Dunnett's test 法により行った。有意水準は 5% とした。

II. 実験結果

1. 呼吸・循環器系に対する作用

1) 麻酔非開胸犬における血圧, 心拍数, 心電図, 大腿動脈血流量および呼吸数に対する作用

(1) NM394 静脈内投与の作用

被験薬投与前の各パラメーター値を Table 1 に, 被験薬投与後の各パラメーター値の変化を Fig. 1 に示した。

① 平均血圧(MBP)に対する作用

0.3mg/kg で有意な変化は認められなかった。1mg/kg 投与直後に 17mmHg の一過性下降がみられたが有意な変化ではなかった。3mg/kg 以上で投与直後より MBP の有意な下降がみられた。MBP は 3mg/kg で 42 mmHg, 10mg/kg で 45mmHg 下降したが, 60min 以内にほぼ投与前のレベルに回復した。

② 心拍数(HR)に対する作用

1mg/kg で HR の増加傾向, 10mg/kg では減少傾向が

みられたが, 0.3~10mg/kg で有意な変化はみられなかった。

③ 心電図に対する作用

0.3~10mg/kg で心電図 PQ 間隔に有意な変化は認められなかった。心電図波形には 1mg/kg で 4 例中 1 例に P, R および T 波高の増加がみられた。3mg/kg では 4 例中 3 例に変化がみられ, 2 例には R および T 波高の減少がみられ, 1 例には T 波の逆転がみられた。10mg/kg では 4 例全例に変化がみられ, R 波高の減少, T 波の波高増加後に逆転および P 波の逆転が 1 例にみられ, 他の 3 例には R 波高の減少, T および P 波高の減少, T 波の逆転がそれぞれみられた。なお, これらの波形

Table 1. Basal values of cardiovascular and respiratory parameters in anesthetized dogs

Parameter	Abbreviation	Mean ± SE
Mean blood pressure (mmHg)	MBP	99 ± 2
Heart rate (beats/min)	HR	141 ± 4
PQ interval of ECGs (msec)	PQ interval	93 ± 1
Femoral arterial blood flow (ml/min)	FBF	71 ± 6
Respiratory rate (counts/min)	RESP	9 ± 1

(n=20)

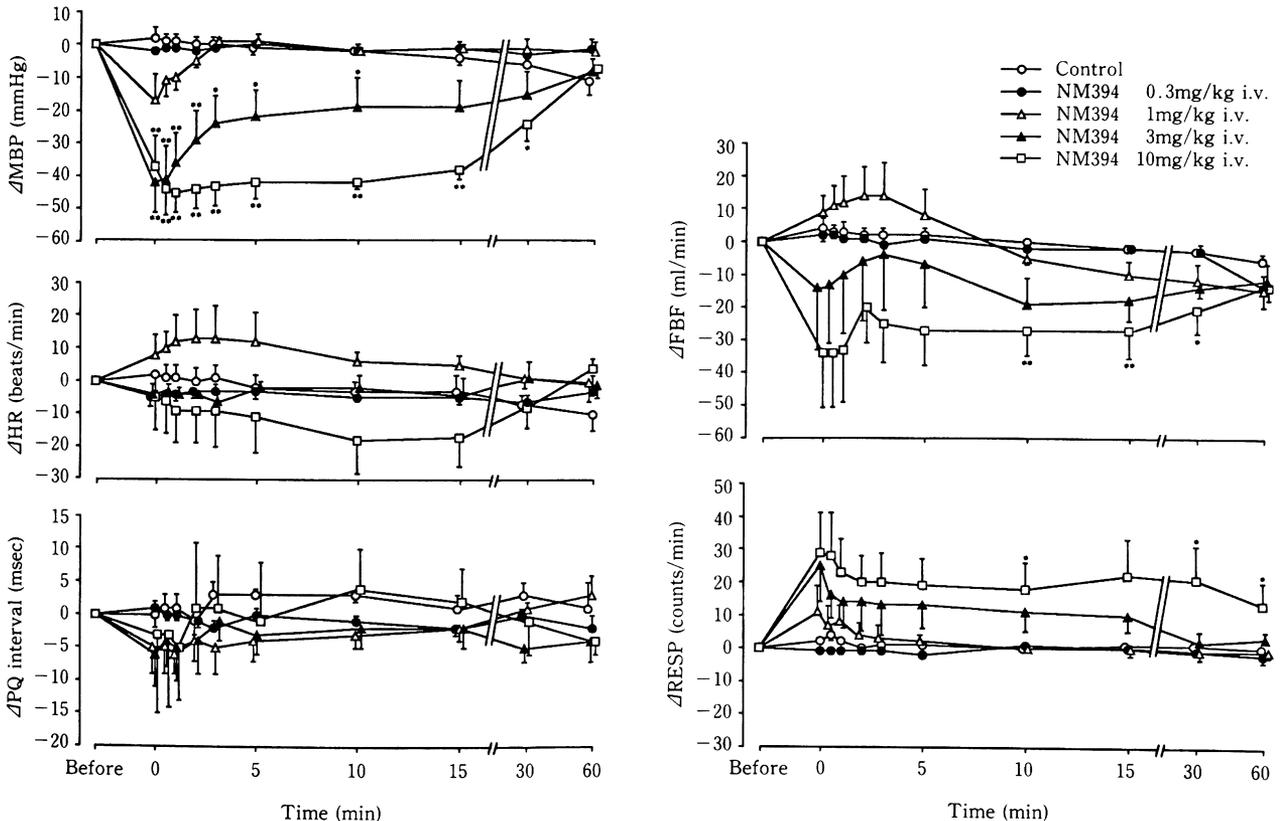


Fig. 1. Effect of NM394 on blood pressure, heart rate, the PQ intervals of ECGs, femoral arterial blood flow and respiratory rate in anesthetized dogs

ΔMBP: change in mean blood pressure, ΔHR: change in heart rate
 ΔPQ interval: change in PQ interval, ΔFBF: change in femoral arterial blood flow
 ΔRESP: change in respiratory rate

Point and bar: the mean and SE of 4 experiments. The point immediately after test drug administration is shown at 0 time.
 *p < 0.05, **p < 0.01: Significantly different from the control (Dunnett's test)

変化は可逆的であり、時間経過に伴って消失した。

④ 大腿動脈血流量(FBF)に対する作用

0.3mg/kg で変化は認められず、1mg/kg で投与直後より増加傾向がみられたが、3mg/kg で投与直後より減少傾向がみられ、10mg/kg では投与後10~30min に FBF の有意な減少がみられた。

⑤ 呼吸数(RESPIRATORY RATE)に対する作用

0.3mg/kg で変化はみられなかったが、1 および 3 mg/kg で投与直後より増加傾向がみられ、10mg/kg では投与後10min 以降に RESPIRATORY RATE の有意な増加がみられた。

(2) NM441 十二指腸内投与の作用

NM441 100mg/kg 投与後 3.5h まで心拍数に有意な変化はみられなかった。投与後 4~5h に対照群に比して有意な心拍数の増加がみられたが、増加の程度は軽度であった。平均血圧、心電図 PQ 間隔、大腿動脈血流量および呼吸数には投与後 5h にわたり有意な変化はみられなかった (Fig. 2)。また、心電図波形にも異常はみられ

なかった (Fig. 3)。

2) 麻酔開胸犬における心機能および全身に対する NM394 静脈内投与の作用

被験薬投与前の各パラメーター値を Table 薬投与後の各パラメーター値の変化を Fig. 4

(1) 平均血圧(MBP)に対する作用

0.3 および 1mg/kg で有意な変化はみられ kg 以上で投与直後より MBP の有意な下降が MBP は 3mg/kg 投与 2min 後に 17mmHg, 投与 10min 後に 47mmHg 下降した。

(2) 心拍数(HR)に対する作用

0.3~3mg/kg で有意な変化はみられなかつ kg で投与直後より HR の有意な減少がみら: 投与 5min 後に 23beats/min 減少した。

(3) 心拍出量(CO)に対する作用

0.3~3mg/kg で有意な変化はみられなかつ kg で投与直後より CO の有意な減少がみら 投与 15min 後には 0.43 l/min 減少した。

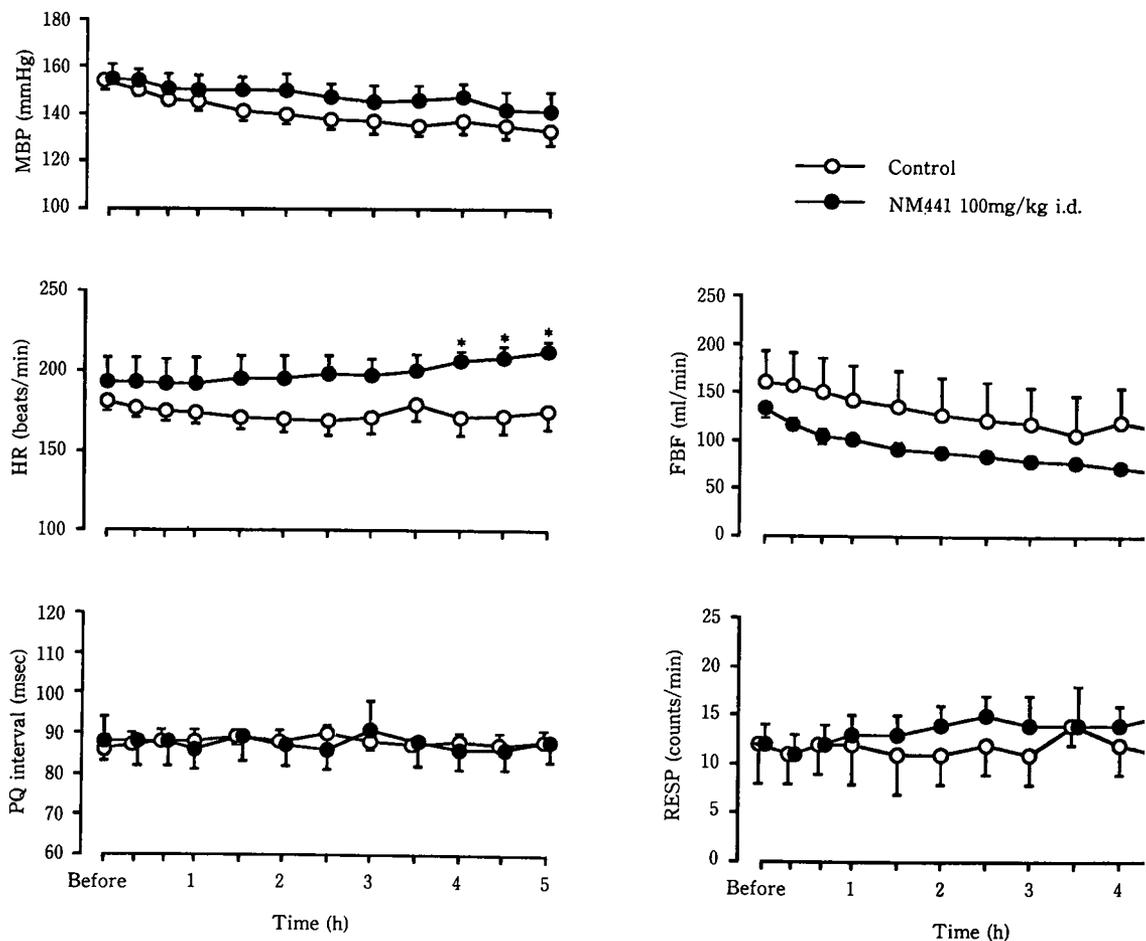


Fig. 2. Effect of NM441 on blood pressure, heart rate, the PQ intervals of ECGs, femoral arterial blood flow and respiratory rate in anesthetized dogs

MBP: mean blood pressure, HR: heart rate

FBF: femoral arterial blood flow, RESPIRATORY RATE: respiratory rate

Point and bar: the mean and SE of 4 experiments

* $p < 0.05$: Significantly different from the control (Student's t-test)

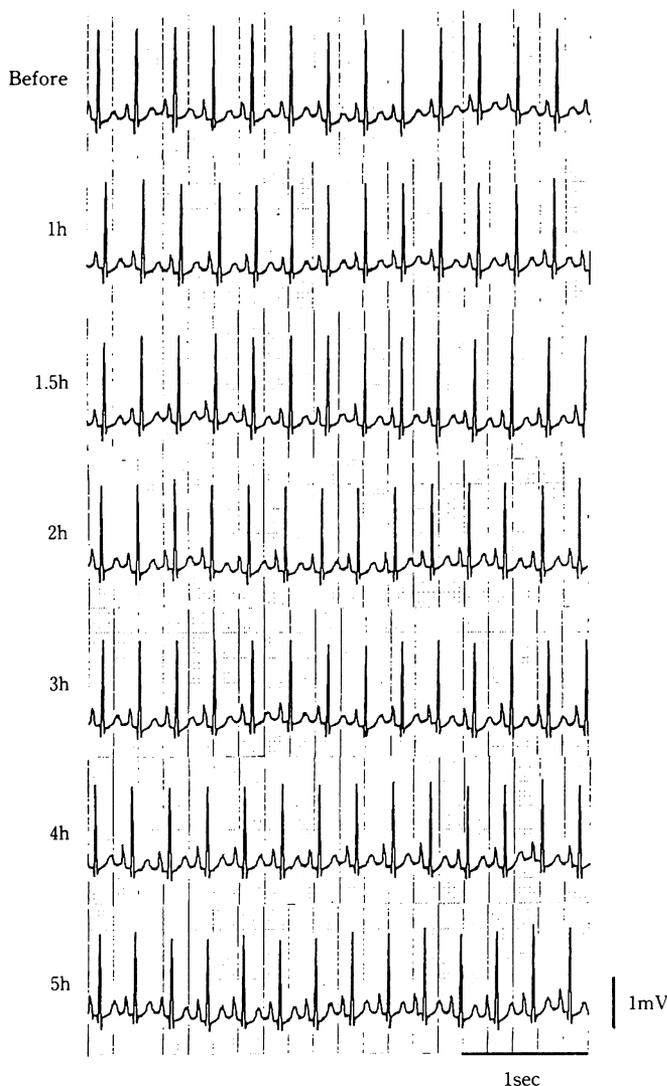


Fig. 3. Representative recordings showing the effect of NM441 administered intraduodenally at a dose of 100mg/kg on the electrocardiogram of an anesthetized dog

(4) 左心室内圧(LVP)に対する作用

0.3および1mg/kgで有意な変化はみられず、3mg/kg以上でLVPの有意な下降がみられた。LVPは3mg/kg投与2~3min後に13mmHg、10mg/kg投与10~15min後に41mmHg下降した。

(5) 左心室内圧の一次微分最大値(dP/dt max)に対する作用

0.3~3mg/kgで有意な変化はみられなかった。10mg/kg投与1min後よりdP/dt maxの有意な減少がみられ、dP/dt maxは投与10min後には760mmHg/sec減少した。

(6) 左心室内圧拡張末期圧(EDP)に対する作用

0.3~1mg/kgで有意な変化はみられず、3mg/kg以上でEDPの有意な下降がみられた。EDPは3mg/kg投与2min後に1.7mmHg下降し、10mg/kgでは投与15min後に2.9mmHg下降した。

(7) 総末梢血管抵抗(TPR)に対する作用

0.3~1mg/kgで変化はみられず、3および10mg/kgで投与直後よりTPRの減少がみられたが、有意ではなかった。

(8) 大腿動脈血流量(FBF)に対する作用

0.3~1mg/kgで変化はみられず、3mg/kgで投与直後より有意な増加がみられ、FBFは34ml/min増加した。しかし、10mg/kgではFBFは増加傾向(9ml/minの増加)を示すにとどまった。

3) 麻酔ネコにおけるNA, AChおよび頸動脈閉塞による血圧変化に対するNM394静脈内投与の作用
血圧反応を惹起させる直前の平均血圧(NM394投与5min後の血圧)をFig. 5-1に示し、血圧反応の変化をFig. 5-2に示した。NM394 0.3~3mg/kgの投与により血圧に変化はみられなかったが、10mg/kgの投与では血圧は有意に下降した(Fig. 5-1)。NM394 0.3~3mg/kg

Table 2. Basal values of cardiovascular parameters in anesthetized open chest dogs

Parameter	Abbreviation	Mean \pm SE
Mean blood pressure (mmHg)	MBP	105 \pm 2
Heart rate (beats/min)	HR	145 \pm 6
Cardiac output (l/min)	CO	1.16 \pm 0.09
Left ventricular pressure (mmHg)	LVP	119 \pm 2
Peak rate of increase in LVP (mmHg/sec)	dP/dt max	2097 \pm 71
Left ventricular end diastolic pressure (mmHg)	EDP	5.3 \pm 0.4
Total peripheral artery resistance (mmHg \cdot min/l)	TPR	108 \pm 13
Femoral arterial blood flow (ml/min)	FBF	47 \pm 4

(n=20)

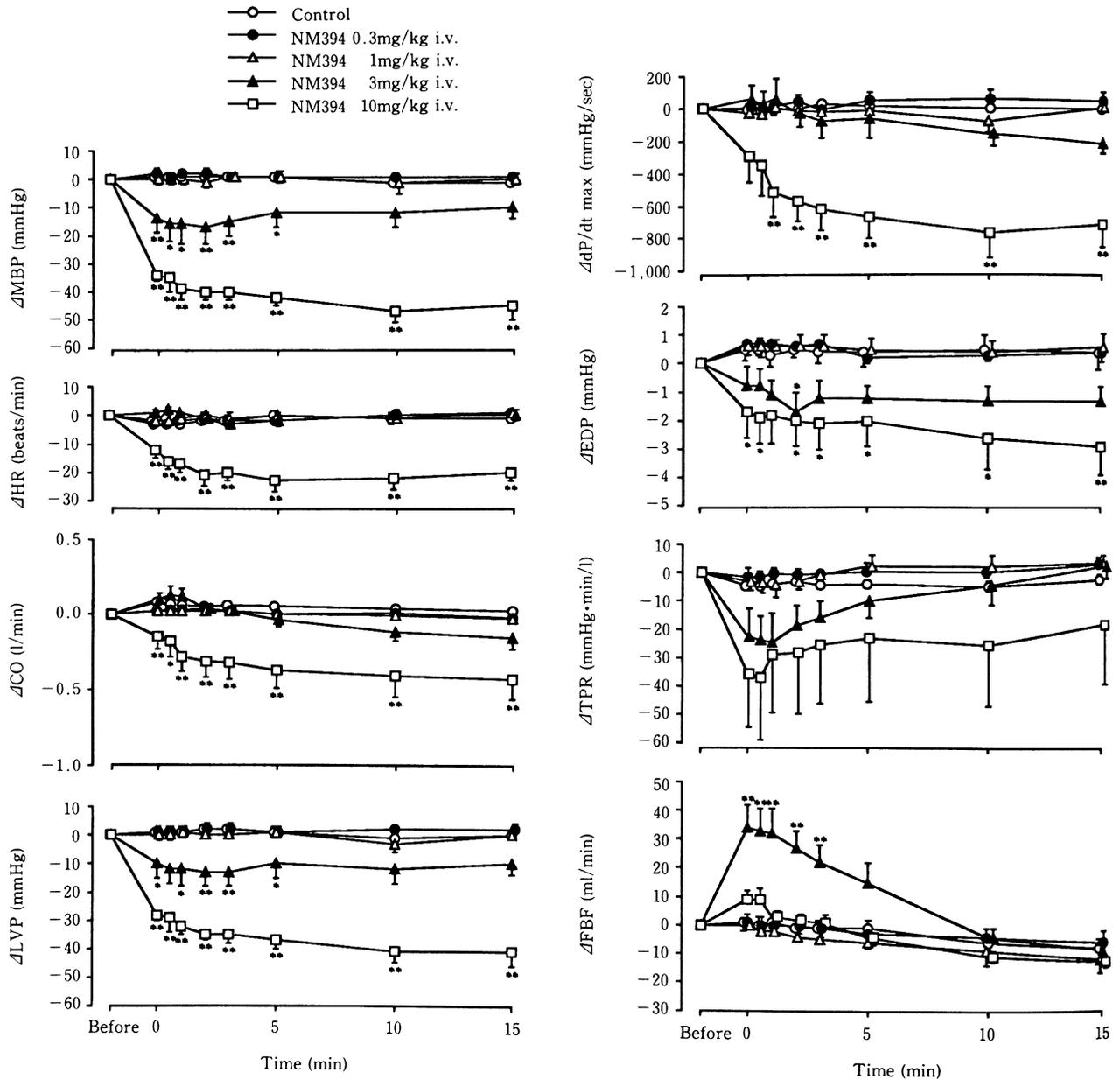


Fig. 4. Effect of NM394 on blood pressure, heart rate, cardiac output, left ventricular pressure, dP/dt max, left ventricular end diastolic pressure, total peripheral resistance and femoral arterial blood flow in anesthetized open chest dogs
 Δ MBP: change in mean blood pressure, Δ HR: change in heart rate
 Δ CO: change in cardiac output, Δ LVP: change in left ventricular pressure
 Δ dP/dt max: change in peak rate of LVP increase, Δ EDP: change in left ventricular end diastolic pressure
 Δ TPR: change in total peripheral artery resistance, Δ FBF: change in femoral arterial blood flow
 Point and bar: the mean and SE of 4 experiments. The point immediately after test drug administration is shown at 0 time.
 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$: Significantly different from the control (Dunnett's test)

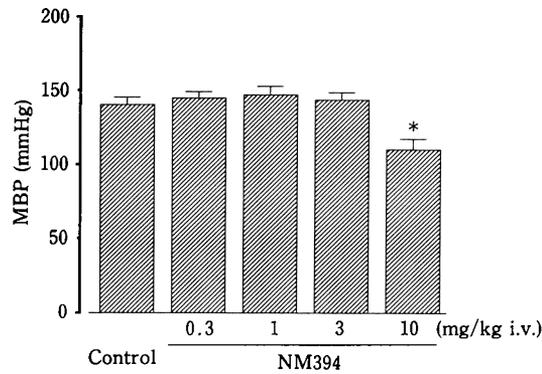


Fig. 5-1. Effect of NM394 on mean blood pressure in anesthetized cats
Mean blood pressure (MBP) was measured 5min after administration of NM394 (just before elicitation of blood pressure response).
Column and bar: the mean and SE of 4 experiments
* $p < 0.05$: Significantly different from the control (paired t-test)

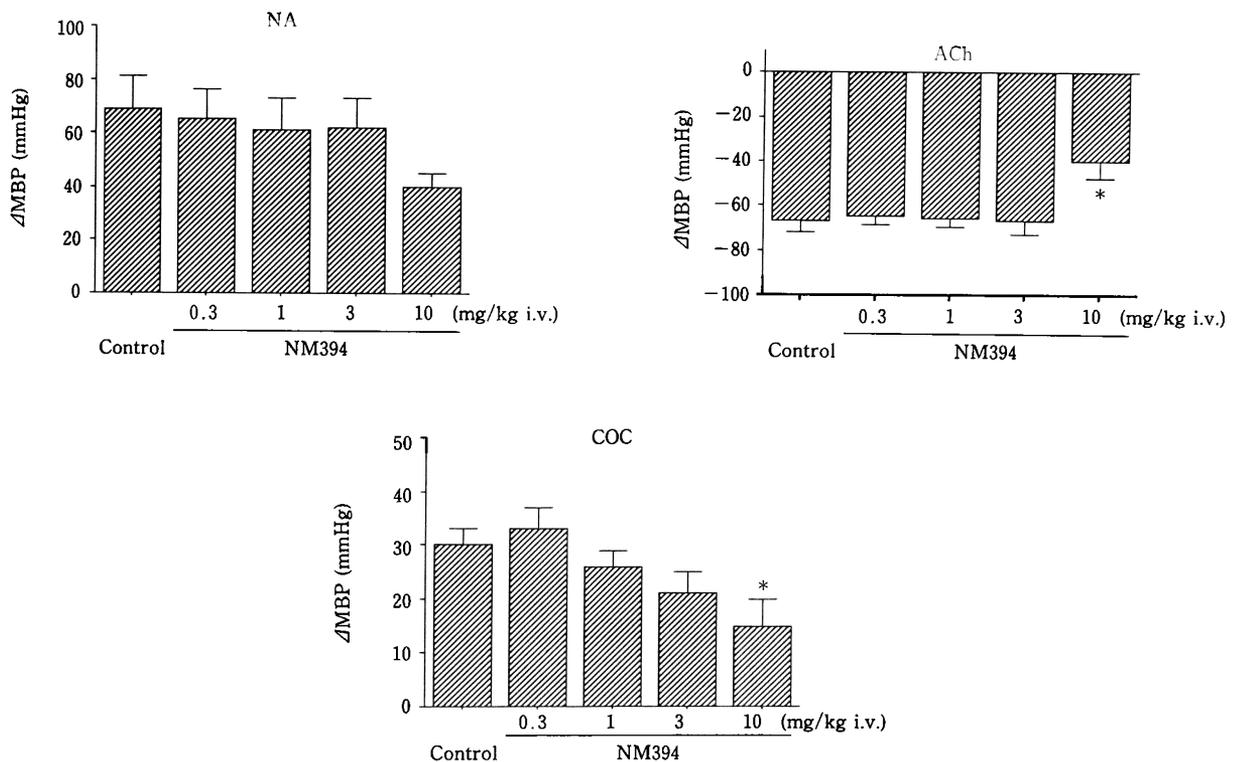


Fig. 5-2. Effect of NM394 on blood pressure changes induced by noradrenaline (NA), acetylcholine (ACh) and carotid occlusion (COC) in anesthetized cats
Each of NA ($3\mu\text{g}/\text{kg}$) and ACh ($1\mu\text{g}/\text{kg}$) was injected i.v.
The carotid artery was occluded for 30sec.
 ΔMBP : change in mean blood pressure
Column and bar: the mean and SE of 4 experiments
* $p < 0.05$: Significantly different from the control (paired t-test)

の投与でNAおよび頸動脈閉塞による昇圧反応ならびにAChによる降圧反応に有意な変化はみられなかったが、10mg/kgの投与でNAによる昇圧反応に対して抑制傾向、頸動脈閉塞による昇圧反応およびAChによる降圧反応に対して有意な抑制がみられた (Fig. 5-2)。

4) 麻酔ラットにおけるNM394およびHisの血圧下降作用に対するdiphenhydramineおよびcimetidineの影響

NM394 10mg/kg i.v.およびHis 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v.による血圧下降作用は、いずれも生理食塩液の前投与 (1ml/kg i.v.) によって変化しなかったが、diphenhydramine

hydrochloride 10mg/kg あるいは cimetidine 10mg/kg の前投与 (i.v.) によって有意に抑制された (Table 3)。

5) モルモットの気道に対する影響

代表例を Fig. 6 に示した。NM394 10 および 30mg/kg i.v. で気道収縮はみられなかった。His 10 μ g/kg i.v. で著明な気道収縮がみられた。

6) 摘出モルモット右心房の拍動数に対する作用

代表例を Fig. 7 に示した。NM441 は 10⁻⁵~10⁻⁴ M で、NM394 は 10⁻⁴~10⁻³ M で摘出モルモット右心房の拍動数に対して影響を及ぼさなかった。

7) 摘出モルモット乳頭筋の収縮に対する作用

NM441 は 10⁻⁵~10⁻⁴ M で摘出モルモット乳頭筋の収縮に対して影響を及ぼさなかった。NM394 は 3 × 10⁻⁴ M 以上で収縮を有意に抑制したが、抑制の程度は軽度であった (Table 4)。

8) 摘出ラット血管(胸部大動脈)に対する作用

代表例を Fig. 8-1~3 に示した。NM441 は 10⁻⁵~10⁻⁴ M で、NM394 は 10⁻⁴~10⁻³ M で血管の静止時張力に対して影響を及ぼさなかった。10⁻¹ M の KCl は血管を収縮させた (Fig. 8-1)。10⁻¹ M の KCl によって惹起した

収縮に対し、NM441 は 10⁻⁵~10⁻⁴ M で影響を及ぼさなかったが、NM394 は 10⁻³ M で溶媒に比してごく軽度ながら抑制した。Papaverine は 10⁻⁴ M で K⁺ 収縮を完全に抑制した (Fig. 8-2)。10⁻⁶ M の NA によって惹起した収縮に対し、NM441 は 10⁻⁵~10⁻⁴ M で影響を及ぼさなかったが、NM394 は 10⁻⁴ M 以上で抑制作用を示した。Papaverine は 10⁻⁴ M で NA 収縮を完全に抑制した (Fig. 8-3)。

2. 泌尿器系に対する作用

1) ラットの尿量, 尿中電解質排泄および尿 pH に対する作用

NM441 は 100, 300 および 1,000mg/kg p.o. で尿量, 尿中電解質 (Na⁺, K⁺ および Cl⁻) 排泄量および尿の pH に影響を及ぼさなかった。Furosemide は 30mg/kg p.o. で尿量および尿中電解質排泄量を有意に増加させた (Fig. 9)。

2) ラットの腎機能に対する作用 (PSP 試験)

NM441 は 100, 300 および 1,000mg/kg p.o. で PSP 投与後 15 および 60min までの尿中 PSP 排泄量に影響を及ぼさなかった (Fig. 10)。

Table 3. Inhibitory effects of diphenhydramine and cimetidine on blood pressure changes induced by NM394 and histamine in anesthetized rats

Drug	Pre-treatment	Decrease of MBP (Δ mmHg)
NM394 10 mg/kg i.v.	No treatment	24 \pm 3
	Saline 1ml/kg i.v.	23 \pm 3
	No treatment	19 \pm 2
	Dph 10mg/kg i.v.	12 \pm 2 *
	No treatment	23 \pm 3
	Cimetidine 10mg/kg i.v.	8 \pm 2 **
His 30 μ g/kg i.v.	No treatment	16 \pm 2
	Saline 1ml/kg i.v.	18 \pm 2
	No treatment	16 \pm 2
	Dph 10mg/kg i.v.	8 \pm 1 *
	No treatment	17 \pm 2
	Cimetidine 10mg/kg i.v.	11 \pm 2 **

His: histamine dihydrochloride, Dph: diphenhydramine hydrochloride

Each value is the mean \pm SE of 6 experiments.

*p<0.05, **p<0.01: Significantly different from the corresponding no treatment group (paired t-test)

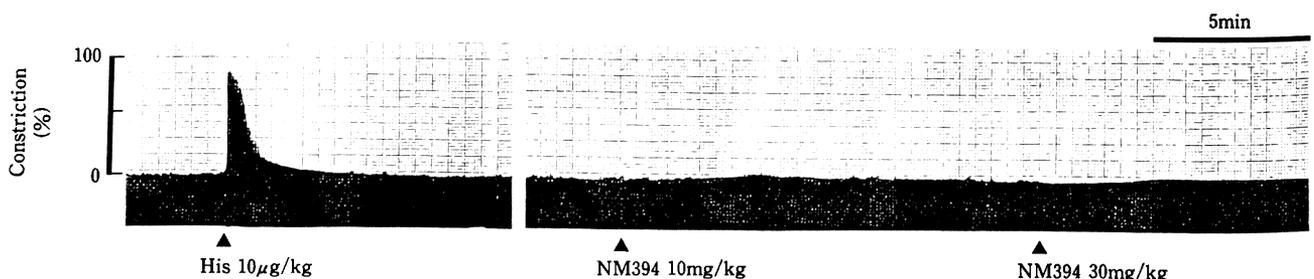


Fig. 6. Representative recordings showing the effects of NM394 and histamine on airway in an anesthetized guinea-pig
His: histamine
Drugs were administered i.v. at the arrowheads.

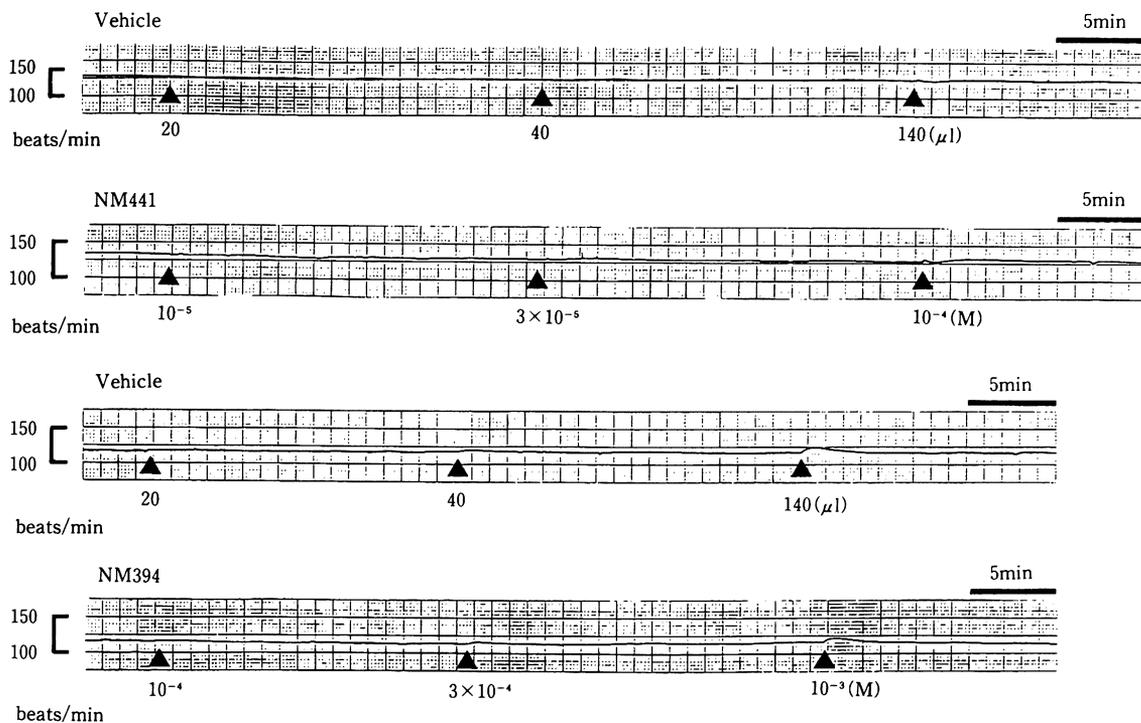


Fig. 7. Representative recordings showing the effects of NM441 and NM394 on the beating rate of right atrium isolated from guinea-pigs. Drugs were added cumulatively at the arrowheads.

Table 4. Effects of NM441 and NM394 on the contractions of isolated guinea-pig papillary muscle

Drug	Concentration (M)	Number of experiments	Contraction ^{a)} (%)
Control	—	4	100.2 ± 0.8
NM441	10 ⁻⁵	4	99.5 ± 1.3
Control	—	4	100.6 ± 1.6
NM441	3 × 10 ⁻⁵	4	100.6 ± 3.2
Control	—	4	102.6 ± 3.2
NM441	10 ⁻⁴	4	109.5 ± 5.2
Control	—	5	102.2 ± 2.9
NM394	10 ⁻⁴	5	95.2 ± 1.5
Control	—	5	104.6 ± 3.5
NM394	3 × 10 ⁻⁴	5	89.2 ± 2.5 **
Control	—	5	101.8 ± 2.8
NM394	10 ⁻³	5	83.9 ± 4.1 **

^{a)} The contractions are shown as a percentage of the value before drug treatment. Each value is the mean ± SE.

**p < 0.01: Significantly different from the control (Student's t-test)

3. その他

1) ラットの肝機能に対する作用 (BSP 試験)

NM441 は 1,000mg/kg i.d. で血漿中 BSP の消失速度に影響を及ぼさなかった (Fig. 11)。

2) ラットの血液凝固系に対する作用

NM441 は 300 および 1,000mg/kg/day p.o., 2 日間の投与により、血漿プロトロンビン時間および活性化部

分トロンボプラスチン時間に影響を及ぼさなかった。

Warfarin は 3mg/kg/day p.o., 2 日間の投与により血漿プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間を有意に延長させた (Fig. 12)。

3) ウサギ血小板の凝集反応に対する作用

NM394 は 10⁻³ M で collagen による凝集を抑制したが, 10⁻⁴ ~ 10⁻³ M で ADP および arachidonic acid に

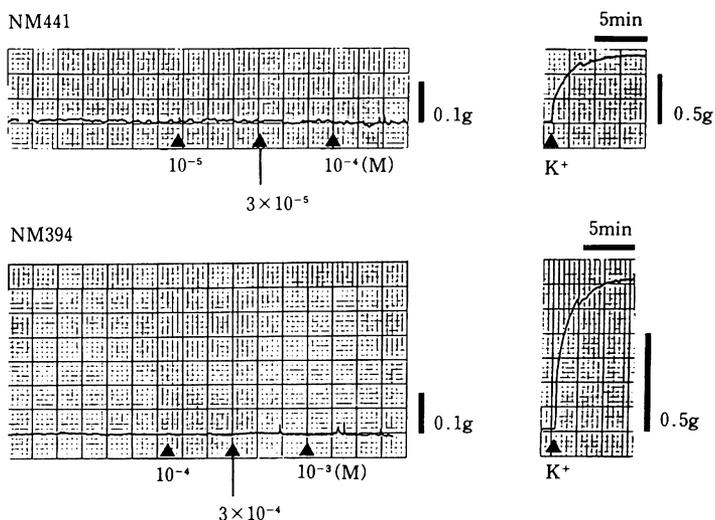


Fig. 8-1. Representative recordings showing the effects of NM441 and NM394 on the tonus of isolated rat aorta. Drugs were added cumulatively at the arrowheads or arrows., K^+ : 10^{-1} M KCl

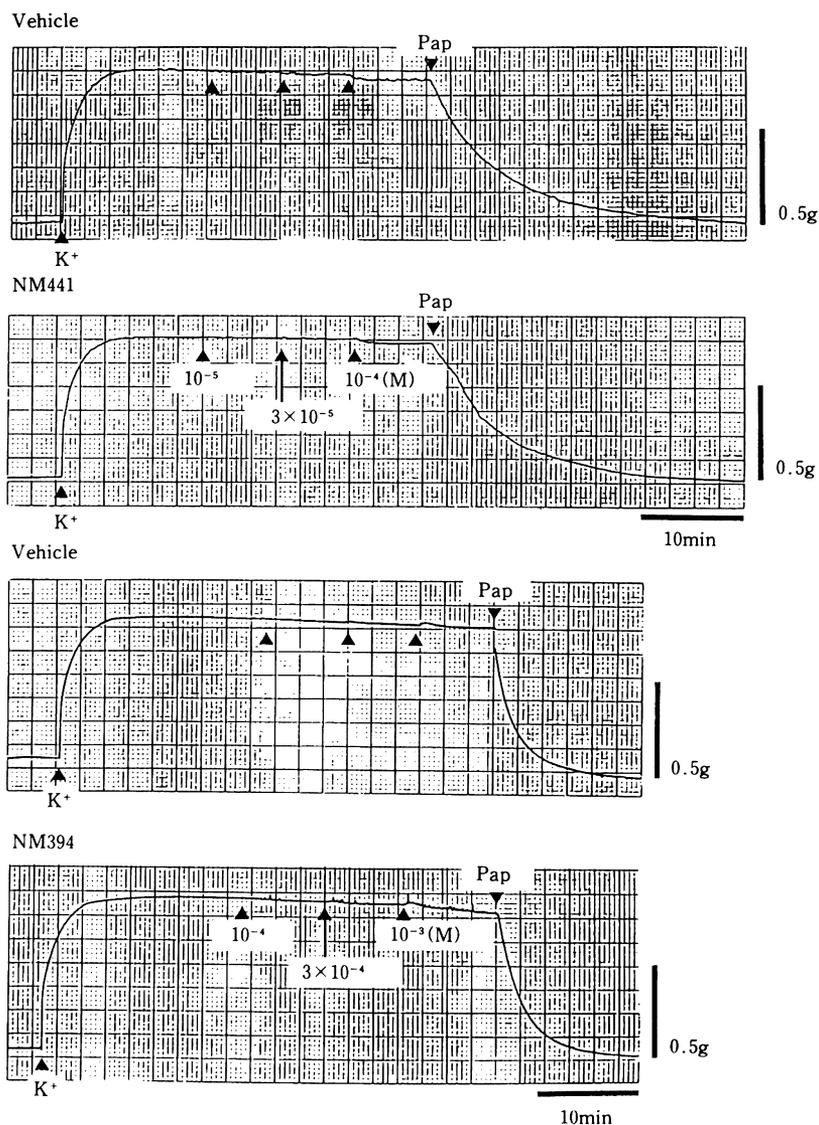


Fig. 8-2. Representative recordings showing the effects of NM441 and NM394 on K^+ -induced contractions of isolated rat aorta. Drugs were added cumulatively at the arrowheads or arrows., K^+ : 10^{-1} M KCl, Pap: 10^{-4} M papaverine

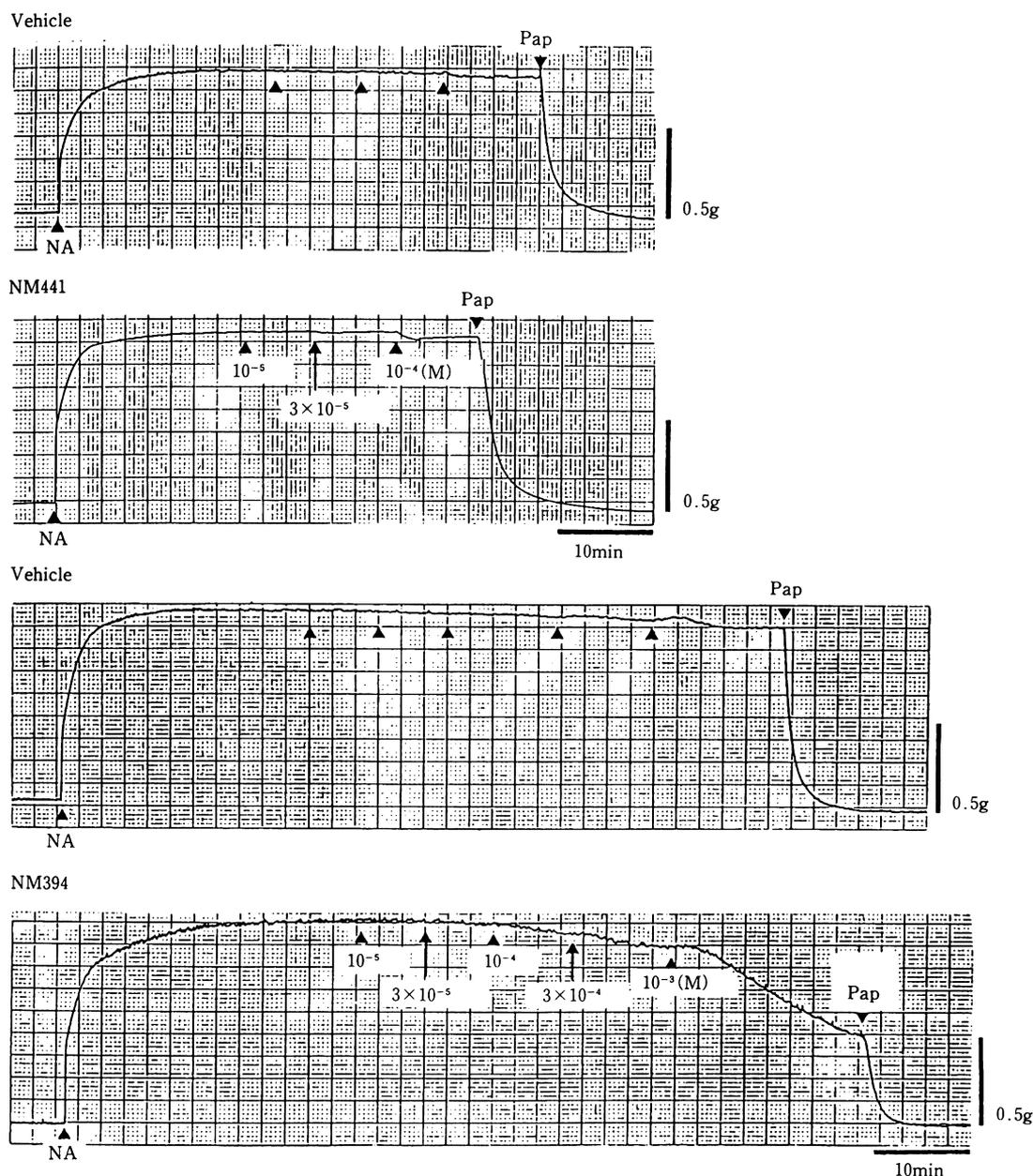


Fig. 8-3. Representative recordings showing the effects of NM441 and NM394 on noradrenaline-induced contractions of isolated rat aorta. Drugs were added cumulatively at the arrowheads or arrows. NA: 10^{-6} M noradrenaline, Pap: 10^{-4} M papaverine

よる凝集を抑制しなかった。PGE₁ は 10^{-7} M 以上で collagen および ADP による凝集を抑制し、 10^{-6} M で arachidonic acid による凝集を抑制した (Table 5)。

4) ラット赤血球に対する作用

NM441 は 10^{-4} M で、NM394 は 10^{-3} M でラット赤血球に対して溶血作用を示さなかった。Saponin は $3\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で有意な溶血作用を示した (Table 6)。

5) ラットの carrageenin 浮腫に対する作用

NM441 は $300\text{mg}/\text{kg}$ p.o. 以下では carrageenin 浮腫に対して影響を及ぼさなかったが、 $1,000\text{mg}/\text{kg}$ p.o. で投与 3h 後に浮腫を有意に抑制した。Indomethacin は $3\text{mg}/\text{kg}$ p.o. で投与後 3~5h に浮腫を有意に抑制した

(Fig. 13)。

6) ラットの血糖値に対する作用

NM441 は $100, 300$ および $1,000\text{mg}/\text{kg}$ p.o. で血糖値に影響を及ぼさなかった。Glibenclamide は $3\text{mg}/\text{kg}$ p.o. で投与 1h 以後に血糖値を低下させた (Fig. 14)。

III. 考 察

1) 呼吸・循環器系: NM441 の活性本体である NM394 は $3\text{mg}/\text{kg}$ i.v. 以上で麻酔非開胸犬および開胸犬のいずれにおいても血圧下降作用を示した。Norfloxacin, ofloxacin (OFLX), tosufloxacin (TFLX) および levofloxacin (LVFX) は静脈内投与後に血圧下降作用を示し、それらの血圧下降作用は His の遊離を介する末

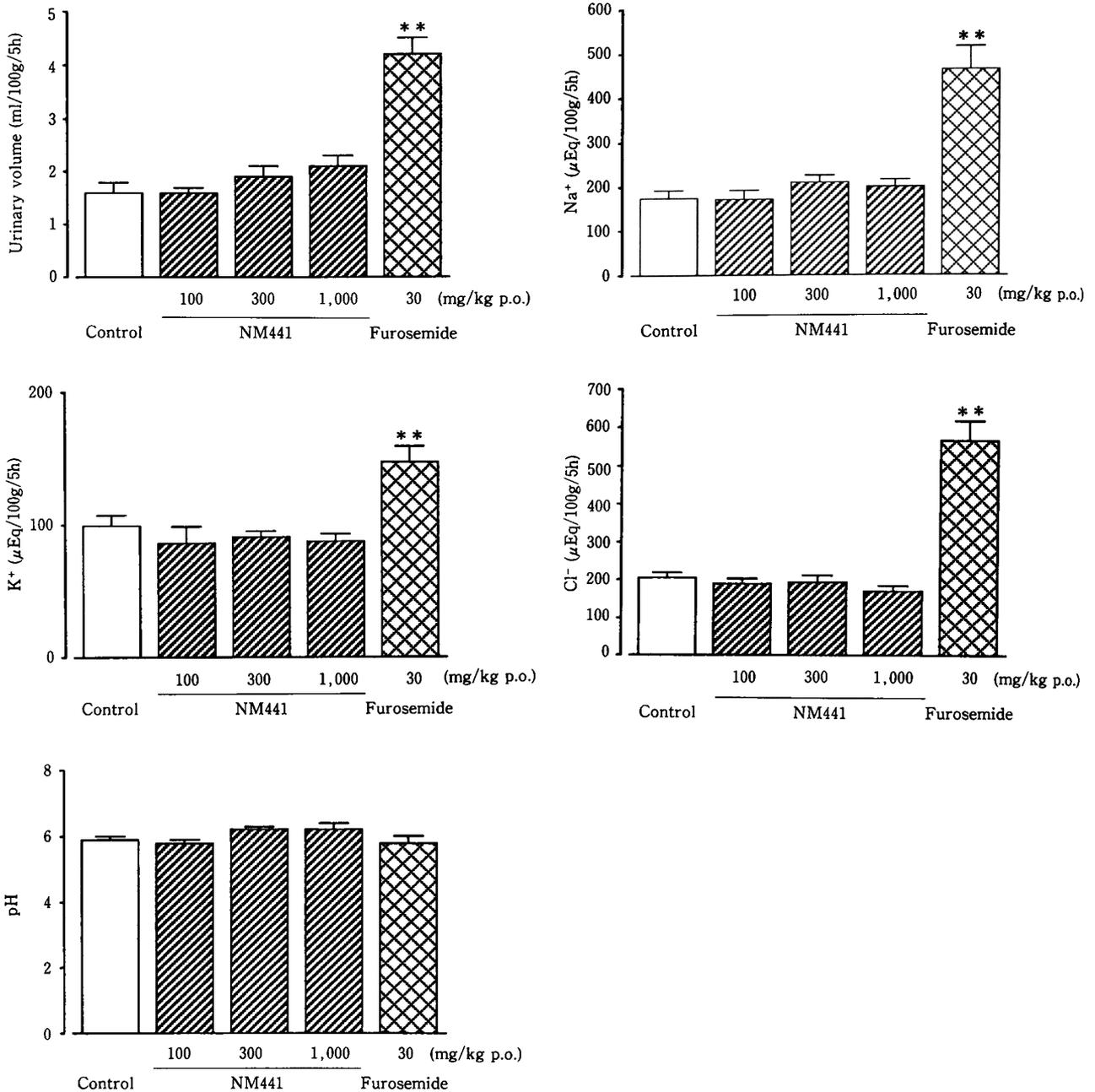


Fig. 9. Effects of NM441 and furosemide on urine volume, urinary electrolyte excretion and urinary pH in saline-loaded rats. Urine was collected during the 5-h period immediately after drug administration. Column and bar: the mean and SE of 6 experiments. ** $p < 0.01$: Significantly different from the control (Dunnett's test)

梢血管の拡張によると考えられている⁷⁻¹⁰。今回の実験において、麻酔ラットにおける NM394 の血圧下降作用が H₁-blocker である diphenhydramine および H₂-blocker である cimetidine によって抑制されたことから、NM394 の血圧下降作用にも、上記のキノロン系抗菌薬と同様に His の遊離を介する作用が一部関与している可能性が示唆された。麻酔ネコにおいて NM394 は 3 mg/kg i.v. 以上で血圧下降作用を示すが¹¹、3mg/kg i.v. での血圧下降作用は一過性であり、投与 5min 後には

血圧は正常に復し、この時点では NA, ACh および頸動脈閉塞による血圧反応に影響は認められなかった。しかし、10mg/kg i.v. では持続的な血圧下降作用がみられ、このような状態の下では、上記のいずれの血圧反応にも抑制ないし抑制傾向がみられたことから、血圧反応は末梢血管の拡張により非特異的に抑制されたものと推測される。

麻酔非開胸犬において NM394 は血圧の下降にはほぼ対応して呼吸数を増加させた。モルモットにおいて

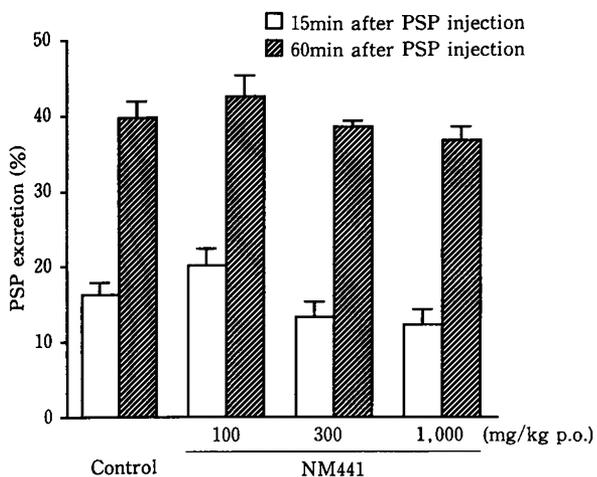


Fig. 10. Effect of NM441 on phenolsulfonphthalein (PSP) excretion in rats
 Column and bar: the mean and SE of 8 experiments
 No significant difference between the control and drug-treated groups (Dunnett's test)

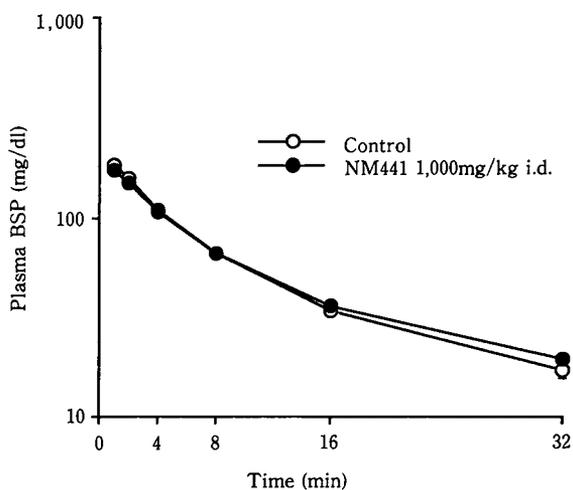


Fig. 11. Effect of NM441 on the rate of sulfobromophthalein (BSP) disappearance in rats
 Point and bar: the mean and SE of 8 experiments
 No significant difference between the control and drug-treated group (Student's t-test)

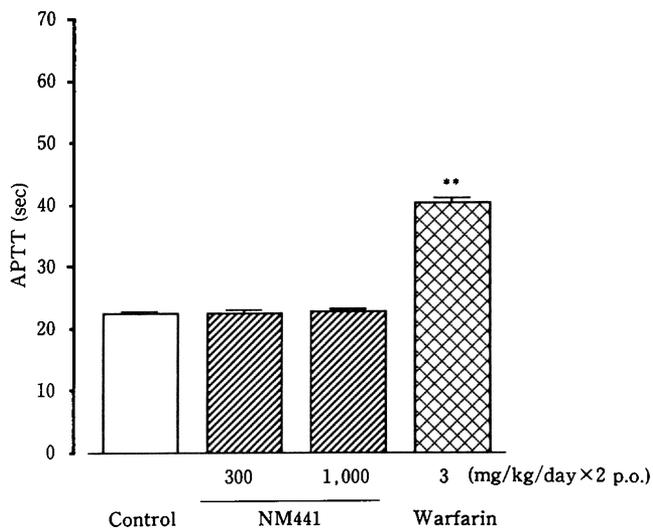
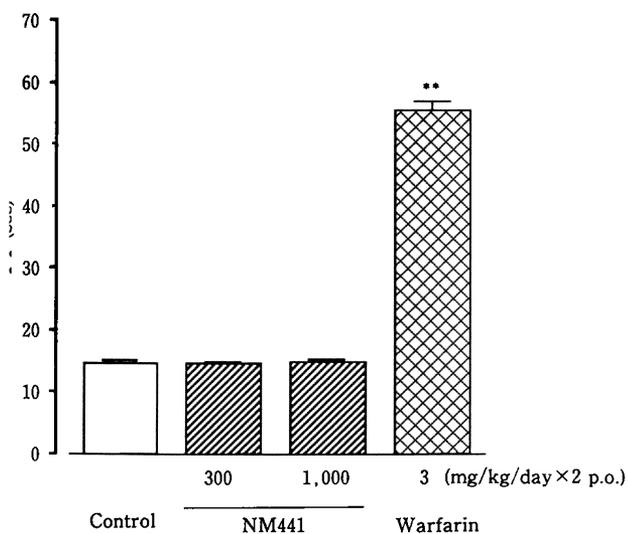


Fig. 12. Effects of NM441 and warfarin on the prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) in rats
 Column and bar: the mean and SE of 8 experiments
 **p<0.01: Significantly different from the control (Dunnett's test)

Table 5. Effects of NM394 and prostaglandin E₁ (PGE₁) on rabbit platelet aggregation *in vitro*

Drug	Concentration (M)	Transmission (%)		
		Collagen (10μg/ml)	ADP (5μM)	AA (150μM)
Control	—	68 ± 5	52 ± 5	72 ± 4
NM394	10 ⁻⁴	67 ± 5	50 ± 5	68 ± 4
	3 × 10 ⁻⁴	58 ± 6	44 ± 5	68 ± 4
	10 ⁻³	11 ± 11**	34 ± 6	58 ± 9
Control	—	64 ± 7	44 ± 4	70 ± 4
PGE ₁	10 ⁻⁷	11 ± 11**	20 ± 4**	60 ± 5
	10 ⁻⁶	0 ± 0**	0 ± 0**	0 ± 0**

Platelet aggregation was induced by collagen, ADP or arachidonic acid (AA). Each value is the mean ± SE of 4 experiments.

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

Table 6. Hemolytic activities of NM441, NM394 and saponin on rat red blood cells

Drug	Concentration	Hemolysis (%)
Control	—	2.2±0.1
NM441	10 ⁻⁴ M	2.2±0.2
Control	—	2.5±0.3
NM394	10 ⁻³ M	2.1±0.2
Control	—	2.2±0.2
Saponin	1μg/ml	2.3±0.3
Control	—	2.0±0.2
Saponin	3μg/ml	2.9±0.3*
Control	—	2.4±0.3
Saponin	10μg/ml	91.4±2.9**

Each value is the mean±SE of 6 experiments.

*p<0.05, **p<0.01: Significantly different from the control (Student's t-test)

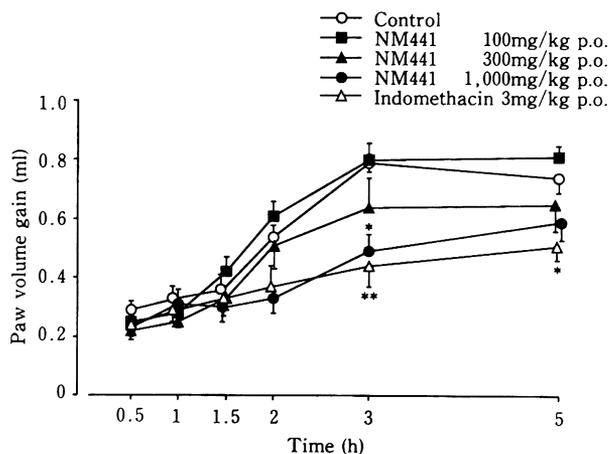


Fig. 13. Effects of NM441 and indomethacin on carrageenin-induced paw edema in rats
Point and bar: the mean and SE of 6 experiments
*p<0.05, **p<0.01: Significantly different from the control (Dunnett's test)

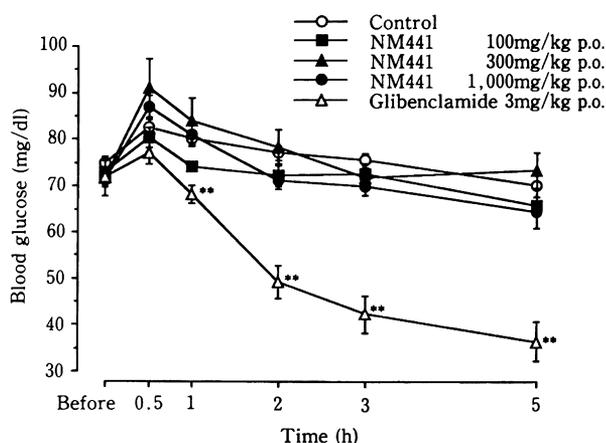


Fig. 14. Effects of NM441 and glibenclamide on blood glucose level in rats
Point and bar: the mean and SE of 8 experiments
**p<0.01: Significantly different from the control (Dunnett's test)

NM394は10および30mg/kg i.v.で気道収縮作用を示さなかったことから、気道に対する影響は少ないものと考えられる。

麻酔非開胸犬においてNM394 1~10mg/kg i.v.で心電図上、P、RおよびT波高の増減、PおよびT波の逆転などがみられ、麻酔開胸犬において3mg/kg i.v.以上で左室内圧および左心室内圧拡張末期圧の減少、10mg/kg i.v.で心拍数、心拍量およびdP/dt maxの減少などの心抑制を示唆する変化がみられた。*In vitro*の実験において、NM394は 3×10^{-4} M以上の高濃度ではあるが、摘出乳頭筋の収縮を軽度ながら抑制したことから、この作用がNM394の心抑制作用の一部関与している可能性が考えられる。

大腿動脈血流量については、NM394は麻酔非開胸犬

において1mg/kg i.v.で増加傾向を示したが、10mg/kg i.v.で減少作用を示した。麻酔開胸犬においては3mg/kg i.v.で増加作用を示したが、10mg/kg i.v.では増加傾向を示すにとどまった。大腿動脈血流量の変化と用量の関係は開胸犬と非開胸犬で必ずしも一致しなかったが、低用量での血流量増加は末梢血管拡張作用によるものと考えられる。また、高用量での血流量減少あるいは血流量増加の程度が低下したことは、心抑制によるものと推測される。

麻酔犬においてNM394を静脈内投与した場合には、上記のごとく呼吸・循環器系に対して影響がみられたが、NM441の高用量(100mg/kg)を十二指腸内投与した場合には投与4~5h後に心拍数の軽度な増加がみられたものの、呼吸、血圧、大腿動脈血流量および心電図PQ間

隔に対する影響はみられず、心電図波形にも異常はみられなかった。イヌに NM441 を経口投与した時の吸収率は約 50%¹¹⁾なので、NM441 100mg/kg の十二指腸内投与によって NM394 の血中濃度は十分に維持されているものと考えられる。NM394 を静脈内投与した場合には、NM394 の血中濃度は急速かつ一時的に高濃度になるのに対して、NM441 を十二指腸内投与した場合には、腸管における吸収および NM394 への代謝の過程を経るために血中濃度の上昇が緩徐であり、このために呼吸・循環器系に対する影響が少ないものと考えられる。これらのことから、NM441 は臨床用量で、呼吸・循環器系に重篤な副作用をもたらす可能性は少ないと考えられる。

2) 泌尿器系およびその他：NM441 はラットにおいて 1,000mg/kg p.o. で尿量、尿中電解質排泄および尿 pH ならびに尿中 PSP 排泄に影響を及ぼさず、1,000 mg/kg i.d. で BSP 消失速度に影響を及ぼさなかった。これらのことから、腎および肝機能に及ぼす NM441 の影響は少ないものと考えられる。

NM394 は高濃度 (10^{-3} M) でウサギ血小板の collagen 凝集を抑制したが、ADP および arachidonic acid 凝集には影響を及ぼさず、ラット赤血球に対して溶血作用を示さなかった。また、NM441 はラットにおいて 1,000 mg/kg/day, 2 日間の経口投与で血漿プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間に影響を及ぼさず、 10^{-4} M でラット赤血球に対して溶血作用を示さなかった。これらのことから、赤血球および血液凝固系に及ぼす NM441 および NM394 の影響は少ないものと考えられる。

NM441 はラットにおいて 1,000mg/kg p.o. で carrageenin 足浮腫を軽度ながら抑制した。Indomethacin とは異なり NM441 には胃粘膜障害作用はなく¹¹⁾、浮腫抑制作用が如何なる作用機序によるのか明らかでないが、他の新キノロン系抗菌薬 (OFLX, TFLX, LVFX および fleroxacin) においても同様の作用が認められている^{8-10,12)}。NM441 は 1,000mg/kg p.o. でラットの血糖値に影響を及ぼさなかったことから、糖代謝系に及ぼす影響は少ないと考えられる。

以上のように、NM441 およびその活性本体である NM394 は高用量で種々の薬理作用を示したが、NM441 の臨床用量および NM394 の有効血中濃度を勘案すれば、臨床適用上これらの薬理作用が副作用として発現する可能性は少ないものと考えられる。

文 献

- 1) Morino A, Okuyama Y, Momota K, Ohyabu M, Ushimaru K: Pharmacokinetics of NM 441, 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) Konzett H, Rössler R: Versuchsanordnung zu Untersuchungen an der Bronchialmuskulatur. *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Path Pharmacol* 195: 71~74, 1940
- 5) Klaassen C D, Plaa G L: Studies on the mechanism of phenobarbital-enhanced sulfobromophthalein disappearance. *J Pharmacol Exp Ther* 161: 361~366, 1968
- 6) Winter C A, Risley E A, Nuss G W: Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. *Proc Soc Exp Biol Med* 111: 544~547, 1962
- 7) 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 (II) 呼吸・循環系に対する作用。 *Chemotherapy* 29(S-4): 985~1001, 1981
- 8) 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
- 9) 平井嗣郎, 他: 新しいピリドンカルボン酸系経口抗菌剤 T-3262 の一般薬理作用。 *Jpn J Antibiot XLII-4*: 831~853, 1989
- 10) 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
- 11) 倉 紘平, 他: NM 441 の一般薬理作用 (I) 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。 *日化療会誌* 44(S-1): 113~128, 1996
- 12) 百々研次郎, 中村幸司, 建入徳栄, 宮崎憲二, 木下 修, 西川 卓, 平山隆士, 山西充洋, 多賀福太郎: 新キノロン系抗菌剤 Fleroxacin の一般薬理試験。 *Chemotherapy* 38(S-2): 203~240, 1990

General pharmacological studies on NM441 (2)
Effects on respiratory and cardiovascular systems, renal function and others

Kohei Kura, Seishi Ochi, Mitsushi Tanaka, Miyuki Okamoto,
Seiji Hayashi, Takayuki Ozaki, Mika Takebe, Noriko Matsuo,
Kichiro Inoue, 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) Respiratory and cardiovascular systems: Intraduodenally administered NM441 at 100mg/kg slightly increased heart rate (HR), but had no effect on respiratory rate (RESP), mean blood pressure (MBP), electrocardiogram (ECG) and femoral arterial blood flow (FBF) in anesthetized dogs. NM394, an active metabolite of NM441, at doses more than 1mg/kg i.v. produced changes in ECGs (decrease or increase in the height of P, R and T, inversion of P and T) in anesthetized dogs, but had no effect on the PQ interval of ECGs nor on HR even at 10mg/kg i.v. At doses more than 3mg/kg i.v., it decreased MBP, and at 10mg/kg i.v. increased RESP and decreased FBF. NM394 at doses more than 3mg/kg i.v. decreased MBP, left ventricular pressure and left ventricular end diastolic pressure in anesthetized open chest dogs. At the same doses, it increased FBF and tended to decrease total peripheral resistance. NM394 at 10mg/kg i.v. decreased HR, cardiac output and dP/dt max. At the same dose, it decreased MBP and produced nonselective suppression to blood pressure response induced by carotid occlusion, acetylcholine or noradrenaline (NA) in anesthetized cats. NM394-induced decrease in MBP was suppressed by pre-treatment of cimetidine or diphenhydramine in anesthetized rats. But NM394 did not elicit constriction of airway in anesthetized guinea-pigs. NM394 at concentrations more than 3×10^{-4} M slightly suppressed the contraction of papillary muscle isolated from guinea-pig, but had no effect on the beating rate of the right atria even at 10^{-3} M. NM441 (10^{-4} M) had no effect on the beating rate of the right atria or on the contraction of the papillary muscle. NM394 suppressed NA-induced contraction of isolated rat aorta at concentrations more than 10^{-4} M and KCl-induced contraction at 10^{-3} M. NM441 (10^{-4} M) had no effect on NA- or KCl-induced contraction of isolated rat aorta.

2) Renal function: NM441 at 1,000mg/kg p.o. had no effect on urine volume, urinary electrolyte (Na^+ , K^+ and Cl^-) excretion, urinary pH or phenolsulfonphthalein excretion in rats.

3) Others: NM441 at 1,000mg/kg p.o. suppressed carrageenin-induced paw edema in rats. At the same dose, it had no effect on blood glucose level in rats. Intraduodenally administered NM441 at 1,000mg/kg had no effect on disappearance rate of plasma sulfobromophthalein (hepatic function) in anesthetized rats. NM441 at 1,000mg/kg/day p.o. for 2 days had no effect on prothrombin time or activated partial thromboplastin time in rats. NM394 (10^{-3} M) suppressed collagen-induced aggregation of platelets taken from rabbits, but did not ADP- or arachidonic acid-induced aggregation. NM441 (10^{-4} M) and NM394 (10^{-3} M) had no hemolytic activity in rat red blood cells.