

## NM441の腎排泄機構と腎障害ラットにおける体内動態の検討

芝崎 茂樹・栗林 尚志・程島 直子・仲由 武實  
明治製菓株式会社薬品総合研究所\*

NM441の活性本体NM394の動物における腎排泄機構および腎障害時の体内動態について検討した。

1) ストップフロー法による検討により、NM394のウサギにおける腎排泄は糸球体濾過および尿細管分泌によることが明らかとなった。

2) 正常ラットにおいて、NM394の腎クリアランスは糸球体濾過速度より大きな値を示し、尿細管分泌の存在が示唆された。

3)  $\text{HgCl}_2$ による腎障害により、NM441投与後の消失相の血漿中濃度は上昇し、 $T_{1/2}$ は正常群の約5倍に、AUCは約4倍に増大した。

4)  $\text{HgCl}_2$ による腎障害により、NM394の尿中排泄率は正常群の14~22%に減少した。

**Key words:** NM441, 腎排泄機構, ストップフロー法,  $\text{HgCl}_2$ 腎障害

NM441は日本新薬株式会社で合成され、明治製菓株式会社と共同開発中のプロドラッグ型の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速やかに吸収され、消化管壁、血液および肝臓で代謝され、活性本体であるNM394となる<sup>1)</sup>。NM394は一部代謝を受け尿中および胆汁中に排泄されるが、大部分は尿中に未変化体として排泄される<sup>1)</sup>。そこで今回、NM394の腎排泄機構をウサギを用いて、また腎障害時のNM441の体内動態についてラットを用いて検討したので報告する。

### I. 材料と方法

#### 1. 被験物質および使用試薬

NM441(Lot No. 26), NM394(Lot No. 12) および NAD-358(内部標準物質, Lot No. 3) は、日本新薬株式会社で合成されたものを用いた。イヌリン(nacalai tesque), クレアチニン(Cr, nacalai tesque), D-マンニトール(nacalai tesque), プロベネシド(Sigma Chemical, Co.), パラアミノ馬尿酸(PAH, 和光純薬株式会社),  $\text{HgCl}_2$ (和光純薬株式会社) は、市販の特級品を用いた。その他の試薬も市販の特級品および高速液体クロマトグラフィ用のもを用いた。

#### 2. 投与液調製法

##### 1) NM394

必要量のNM394を1N NaOHに溶解後、0.1N HClにて中和し、生理食塩液にて9.5mg/ml(腎排泄機構の検討)および2.5mg/ml(腎障害ラットの体内動態)の溶液を調製した。また、腎排泄機構の検討におけるNM394点滴静注用には、D-マンニトール15(w/v)%およびCr 0.25(w/v)%となるように各々を溶解した生理食塩液を用いてNM394 24 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の溶液を調製した。

##### 2) NM441

必要量のNM441を乳鉢中で粉碎後、0.5% HPC-SLを少しずつ加えながら混和し、NM394として10mg/mlの懸濁液になるように調製した。

また、Cr, イヌリンおよびPAHは生理食塩液にて各々100mg/ml, 40または100mg/mlおよび20mg/mlとなるように調製した。プロベネシドは1/15Mリン酸緩衝液(pH4.5)および1N NaOHで60mg/mlの濃度に調製した。

##### 3. ウサギにおけるNM394の腎排泄機構の検討

体重約3kgの日本白色種雄性ウサギ(北山ラベス株式会社)を用い、ストップフロー法<sup>2)</sup>によりウサギにおけるNM394の腎排泄機構について検討した。実験に先立ち、尿管にPE60, 大腿動脈にPE50(ともにClay Adams Co. Ltd.)を各々カニューレションする手術を行った。手術および実験はペントバルビタール麻酔下〔ネプタール<sup>®</sup>(大日本製薬株式会社), 30mg/kg, i.v.〕で行った。なお、薬物の投与は耳静脈より行った。NM394を3.8mg/kg, PAHを20mg/kgおよびCrを100mg/kg, 各々約1分かけて静注し、その直後から各群用点滴静注液を0.5ml/min/kgの流速で点滴静注した。点滴静注開始後40分からストップフロー実験を開始した。

まず、フリーフロークリアランスを測定するために、3分間の採尿およびその中間点における採血を行った。その3分後に尿カテーテルを閉塞し尿流を止めた。閉塞3分後に採血を行い、5分後にイヌリンを40mg/kg, 約1分かけて静注した。閉塞6分後に尿カテーテルを開放し、噴出する尿を0.5mlずつ採取した。開放15分後に再びフリーフロークリアランスを測定した。続いて、近位

\* 〒222 横浜市港北区師岡町760

尿細管分泌阻害剤の影響を検討するために、プロベネシドを 60mg/kg 投与し、同様の実験を繰り返した。

#### 4. 腎障害ラットにおける体内動態の検討

HgCl<sub>2</sub> 腎障害モデルラット<sup>3)</sup>を用い、NM441 の体内動態に対する影響を検討した。

##### 1) 腎障害ラットの作成<sup>3)</sup>

SD 系雄性ラット(9 週齢)の背部に HgCl<sub>2</sub> 生理食塩液溶液を 2mg/kg (投与液量 2ml/kg) を皮下投与後、メタボリックケージ内で飼育し、HgCl<sub>2</sub> 投与 4 日目のラットを腎障害ラットとして試験に供した。

##### 2) NM441 経口投与後の体内動態

SD 系雄性ラット(10 週齢, 正常群; 314.2±8.9g, 腎障害群; 284.9±4.4g, 日本 SLC) にペントバルビタール麻酔下(30mg/kg, i.p.), 大腿動脈にカニューレーション(PE50)を行い、さらに外尿道部に 2.5ml のシリンジを接着した。ラットはボールマンケージに固定し、覚醒後 NM441 20mg/kg (投与液量 2ml/kg) を経口投与およびイヌリン 100mg/kg (投与液量 1ml/kg) を尾静脈内投与し、予めヘパリン処理を行ったサンプルチューブに経時的に血液を大腿動脈より採取した。血液は 3,500rpm で 10 分間, 4°C で遠心分離し、血漿を分離した。また、尿は薬物投与後経時的に自然排泄尿を採取した。

##### 3) NM394 静脈内投与後の体内動態

SD 系雄性ラット(10 週齢, 正常群; 291.8±16.3g, 腎障害群; 281.4±10.5g, 日本 SLC) に 2) と同様にペントバルビタール麻酔下, 大腿動脈カニューレーションおよび頸静脈カニューレーションを行い、外尿道部にはシリンジを接着した。ラットはボールマンケージに固定し、覚醒後、NM394 5mg/kg (投与液量 2ml/kg) およびイヌリン 100mg/kg (投与液量 1ml/kg) を頸静脈カニューレより投与し、予めヘパリン処理を行ったサンプルチューブに経時的に血液を大腿動脈カニューレより採取した。血液を遠心分離し、血漿を得た。また、尿は薬物投与後経時的に自然排泄尿を採取した。

なお、2), 3) とともに NM441 または NM394 を投与し、その体内動態を検討すると同時に、イヌリンを投与し、非定型腎クリアランス法により糸球体濾過速度(GFR)を測定した。

##### 4) 蛋白結合率測定

正常および腎障害ラット(各 n=4) のプール血清に NM394 の 0.5N NaOH 水溶液を添加し(添加量は血清容量の 1%), NM394 濃度 0.1, 1, 5, 10μg/ml 血清とした<sup>7)</sup>。同様に、pH7.4 緩衝液(Sörensen buffer) に NM394 の 0.5N NaOH 水溶液を添加し、各濃度の試料を調製した。各試料を 37°C で 15 分間インキュベーションした後、Centrifree® (MPS-3, YMT メンブレン, Amicon Co. Ltd.) に約 0.5ml 分取し、37°C, 2,000rpm で 15 分間遠心限外濾過後、各血清濾液中 NM394 濃度からタンパク結合率を求めた。NM394 濃度の測定には各

試料 0.1ml を使用した。

#### 5. 定量法

##### 1) NM394<sup>4)</sup>

血漿, 希釈した尿および限外濾過液 0.1ml に 0.2M リン酸緩衝液(pH7.0, 内部標準物質として NAD-358 を 1μg/ml 含有する) 1ml, 1% クロロ炭酸エチル(ジクロロメタン溶液) 5ml を各々加え 10 分間振盪後, 遠心分離(4°C, 3,000rpm, 10min) した。水層を除去後, 有機層 4ml を別の遠沈管に取り減圧下蒸発乾固した。残渣を 0.2ml のメタノールに溶解し, HPLC 測定に供した。測定条件は, 前報<sup>4)</sup> と同様に設定した。

##### 2) PAH<sup>5)</sup>

PAH においては, 血漿 0.2ml あるいは希釈した尿 0.5ml に等量の 6% トリクロロ酢酸を加え攪拌した。それを遠心分離(5°C, 10,000rpm, 10min) した後, 得られた上清をミリポアフィルター(φ 0.45μm) で濾過し, HPLC 測定に供した。測定条件は, 前報<sup>7)</sup> と同様に設定した。

##### 3) イヌリン

Dische と Borenfreund<sup>6)</sup> の方法に従い, 比色法により行った。

##### 4) クレアチニン

Creatinine test wako (和光純薬株式会社) を使用し, 比色法により測定を行った。

##### 5) Na<sup>+</sup> および K<sup>+</sup>

Stat/Ion II (日本テクニコン株式会社) を使用し測定した。

#### 6. 薬物動態解析

##### 1) ストップフロー法

ストップフローパターンの縦軸には, NM394, PAH, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> 各々の尿中/血漿中濃度比を Cr の尿中/血漿中濃度比で除した値を各フラクションごとに示した。

##### 2) 血漿中濃度推移

NM441 経口投与後の NM394 血漿中濃度推移についての薬物動態解析は, NM394 血漿中濃度の消失部分の数ポイントから消失速度定数(k<sub>el</sub>) および T<sub>1/2</sub> を求めた。また, NM394 静脈内投与後の NM394 血漿中濃度推移は 2-コンパートメントオープンモデルにあてはめて行った。非線型最小二乗法のアルゴリズムには Damping Gauss-Newton 法を用いた。なお, 各々の場合における AUC<sub>0~24</sub> および AUC<sub>0~∞</sub> は台形法で算出した。また, イヌリンの血漿中濃度推移についても同様の解析法で解析を行った。

##### 3) 尿中排泄

腎クリアランス(Clr) および GFR は, 以下に示す式により算出した。

(1) 腎クリアランス: Clr および GFR

$$\text{Clr or GFR} = \frac{X_{0-24}}{\text{AUC}_{0-24}}$$

$X_{0-24}$  : NM394 または イヌリンの投与後 24 時間までの尿中排泄量

$AUC_{0-24}$  : NM394 または イヌリンの血漿中濃度時間曲線下面積 (0 ~ 24 時間)

4) 腎外クリアランス :  $Cl_{nr}$

$Cl_{nr}$  は、以下に示す式により算出した。

$$Cl_{nr} = Cl_{tot} - Cl_r$$

$Cl_{tot}$  : 全身クリアランス

7. 統計処理

各値の有意差検定は、すべて危険率 5 % 以下で Student の  $t$ -検定により行った。

II. 結 果

1. ウサギにおける NM394 の腎排泄機構の検討

Fig. 1 にストップフローパターンを示した。NM394 および PAH のストップフローパターンには類似した分泌を示す極大ピークが認められ、このピークは、プロベ

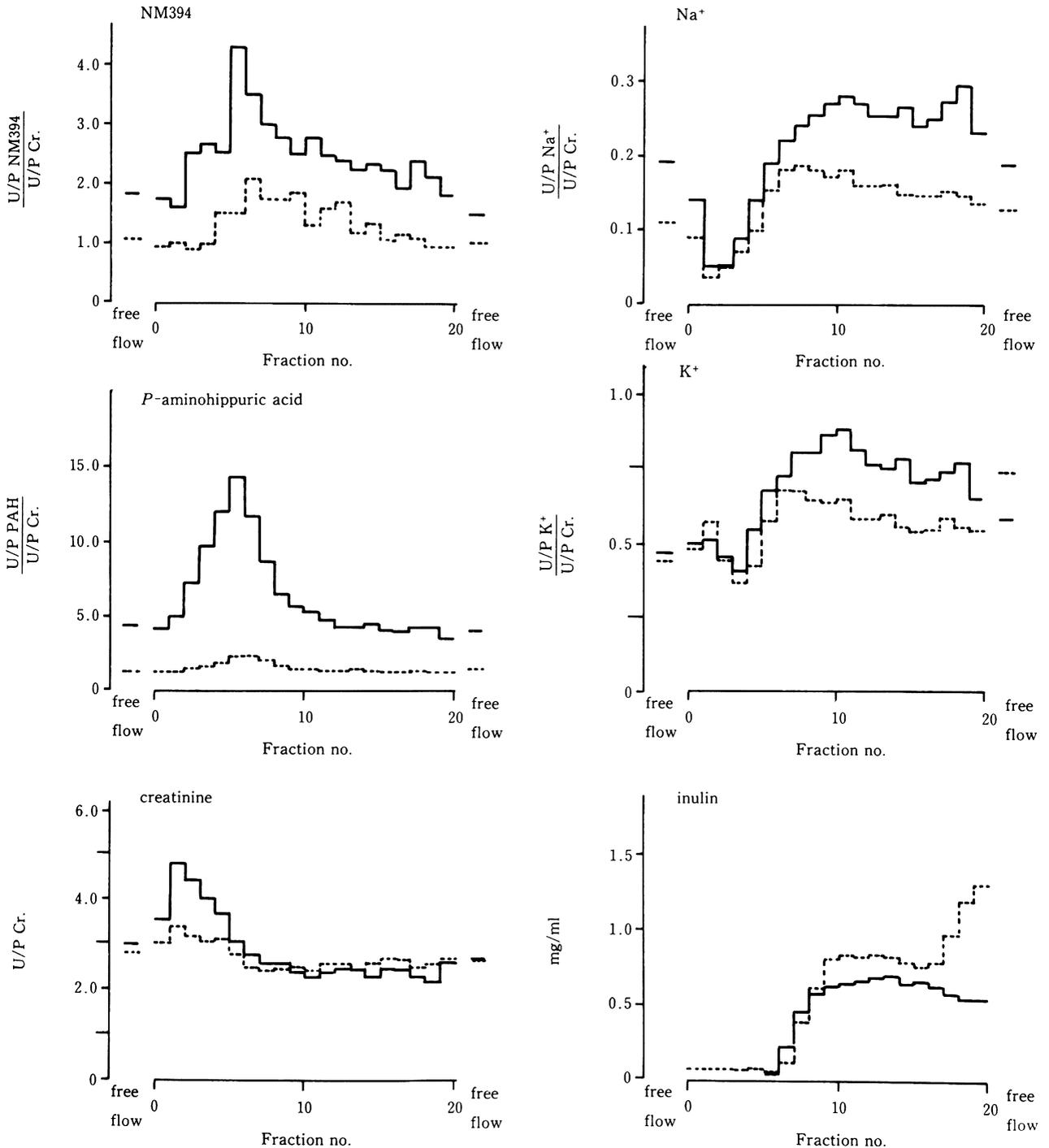


Fig. 1 Stop-flow pattern of NM394 in rabbit before (—) and after (----) administration of probenecid

ネシドの投与により消失の傾向を示した。再吸収を示す極小ピークは認められなかった。Na<sup>+</sup> および K<sup>+</sup> には、再吸収を示す極小ピークが認められた。

## 2 腎障害ラットにおける体内動態の検討

### 1) 腎障害ラットにおける NM441 経口投与時の体内動態

NM441 の体内動態試験に供した正常および HgCl<sub>2</sub> 投与後 4 日目のラット血清および尿の生化学検査結果を Table 1, 2 に示した。その結果より、試験に供した HgCl<sub>2</sub> 投与後 4 日目のラットの腎障害誘起が示唆された。従って、試験には HgCl<sub>2</sub> 投与後 4 日目のラットを用いた。

NM441(経口) およびイヌリン(静脈内) 投与後の正常および腎障害ラットにおける血漿中濃度推移を Fig. 2 に、薬物動態パラメータを Table 3 に示した。NM441 においては、正常群に比べ腎障害群の NM394 の消失相の血漿中濃度は上昇し、T<sub>1/2</sub> は約 4.6 倍に延長した。AUC<sub>0-∞</sub> は約 4 倍に増大し、尿中排泄率は正常群の約 22% に減少した。

イヌリン投与後の腎障害群の血漿中濃度は上昇し、AUC<sub>0-∞</sub> は約 22 倍に増大、尿中排泄率は正常群の約 73% に減少した。GFR は正常群(6.98ml/min/kg) の約 13%(0.91ml/min/kg) に減少し、糸球体の障害が示唆された。

### 2) 腎障害ラットにおける NM394 静脈内投与時の体内動態

NM394 の体内動態試験に用いた腎障害モデルラットは、血清および尿の生化学的検査の結果より、HgCl<sub>2</sub> 投与後 4 日目に腎障害誘起が示唆された(データ未表示)。HgCl<sub>2</sub> 投与後 4 日目に NM394 およびイヌリン静脈内投与後の正常および腎障害ラットにおける血漿中濃度推移を Fig. 3 に、薬物動態パラメータを Table 4 に示した。NM441 経口投与後の体内動態と同様に、正常群に比べ腎障害群では、NM394 の血漿中濃度は上昇し、T<sub>1/2</sub> は約 3 倍に延長、AUC<sub>0-∞</sub> は約 3.5 倍に増大した。分布容積(V<sub>ss</sub>) には有意差はなかった。Cl<sub>tot</sub> は正常群の約 28% に低下し、尿中排泄率は正常群の約 14% に減少した。

腎障害群では、イヌリンの血漿中濃度は上昇し、T<sub>1/2</sub> は約 6.4 倍に延長、AUC<sub>0-∞</sub> は約 17 倍に増大した。Cl<sub>tot</sub> は正常群の約 7% に低下し、尿中排泄率は約 60% に減少したが(p<0.05)、V<sub>ss</sub> には有意差はなかった。GFR は正常群で 7.48ml/min/kg、腎障害群で 0.31ml/min/kg であり、腎障害群の GFR は正常群の約 4% に減少し、糸球体の障害が示唆された。

さらに、NM441 経口投与および NM394 静脈内投与後の体内動態の結果よりバイオアベイラビリティ(BA) を算出したところ、正常群は 38.8%、腎障害群は 44.7% であり、大きな差は認められなかった。

Table 1. Biochemical findings in serum of control and HgCl<sub>2</sub> treated rats for NM441 per oral administration study (20mg/kg)

Treatment	Weight (g)	NEFA (meq/l)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	TG (mg/dl)	GLU (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
Control	314.2 ± 8.9	1.20 ±0.16	130.8 ±18.6	42.8 ± 2.9	52.5 ±20.5	153.8 ±30.9	16.4 ± 2.7	0.38 ±0.08
HgCl <sub>2</sub>	284.9* ± 4.4	1.11 ±0.20	126.6 ±35.6	33.0 ±10.5	57.2 ±11.3	164.0 ±54.9	145.8* ±71.0	4.79 ±4.40

(Values are the mean±SD of four (Control) and five (HgCl<sub>2</sub>) rats at 4 days after HgCl<sub>2</sub> treatment.)

\*: Significantly different from Control (p<0.05)

NEFA: non-esterified fatty acid

TG: triacylglycerol

GLU: glutamic acid

Table 2. Biochemical findings in urinalysis of control and HgCl<sub>2</sub> treated rats for NM441 per oral administration study (20mg/kg)

	UV (g)	pH	Protein (mg/dl)	Glucose (g/dl)	Keton	Bililubin	NAG (IU/l)	LDH (IU/l)	ALP (IU/l)	LAP (IU/l)	GTP (IU/l)
Control	19.4 ±9.6	6.5 ~9.0	30 ~300	—	—~1+	—~1+	0.20 ±0.04	0.27 ±0.08	1.87 ±0.95	0.81 ±0.14	11.5 ± 2.50
HgCl <sub>2</sub>	13.6 ±11.8	5.0 ~9.0	30 ~300	—~0.5	—~2+	—~1+	0.26 ±0.04	0.95* ±0.37	0.99 ±0.71	0.25* ±0.10	3.13* ±1.57

(Values are the mean±SD of four (Control) and five (HgCl<sub>2</sub>) rats at 4 days after HgCl<sub>2</sub> treatment.)

\*: Significantly different from Control (p<0.05).

UV: urinary volume

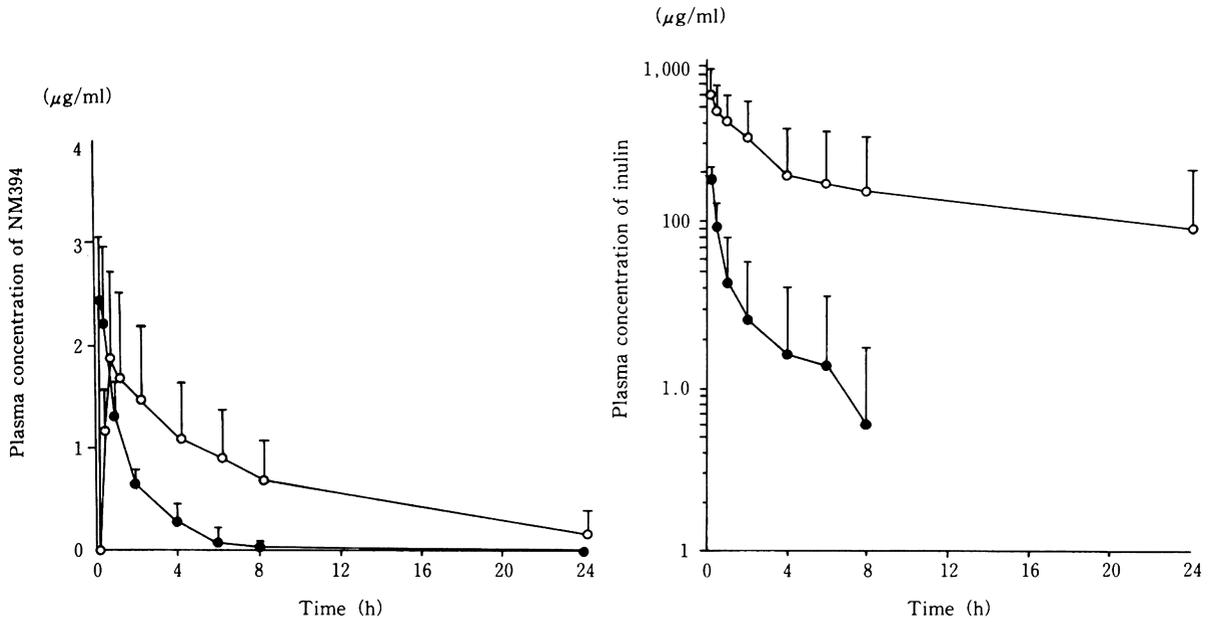


Fig. 2 Plasma concentrations of NM394 (20mg/kg NM441, p.o.) and inulin (100mg/kg, i.v.) in control and HgCl<sub>2</sub> treated rats  
Values are the mean ± SD.

●: control rats (n=4), ○: HgCl<sub>2</sub> treated rats (n=5)

Table 3. Pharmacokinetic parameters of NM441 after oral administration (20mg/kg) and inulin after intravenous administration (100mg/kg) in control and HgCl<sub>2</sub> rats

Treatment	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (μg/ml)	kel (h <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/ml)	Pe (%)	Cl <sub>r</sub> (ml/min/kg)
NM441							
Control	0.25 ±0.00	2.45 ±0.60	0.49 ±0.17	1.54 ±0.46	4.48 ±0.10	24.30 ±1.39	18.07 ±0.94
HgCl <sub>2</sub>	1.60 ±2.46	1.98 ±0.65	0.14* ±0.09	7.09* ±4.08	18.19 ±13.01	5.33* ±5.59	1.95* ±2.25
Inulin							
Control	—	—	—	—	314.9 ±282.3	79.5 ±3.1	6.98 ±4.61
HgCl <sub>2</sub>	—	—	—	—	6897 ±7419	57.7 ±27.9	0.91 ±1.27

(Values are the mean ± SD of four (Control) and five (HgCl<sub>2</sub>) rats.)

\*: Significantly different from Control (p<0.05)

Pe: cumulative urinary excretion from 0 to 24h (% of dose)

Cl<sub>r</sub>: Cl<sub>r</sub> of inulin represents glomerular filtration rate.

### 3) NM394の正常および腎障害ラットの血清における蛋白結合率

NM394の正常および腎障害ラットの血清におけるNM394濃度範囲0.1~10μg/mlの蛋白結合率の結果をTable 5に示した。いずれの濃度においても腎障害ラット血清の蛋白結合率は減少し、平均蛋白結合率は正常群で48.2%、腎障害群で31.4%であった。

### 4) NM394の正常および腎障害ラットにおける各クリアランス値

以上の結果から計算したNM394の各クリアランスを

Table 6に示した。NM441経口投与後のNM394のCl<sub>r</sub>は、腎障害群で正常群の約10%に減少した。平均蛋白非結合率(正常群:52%、腎障害群:69%)で補正すると腎障害群のCl<sub>r</sub>は正常群の約8%にまで減少した。

NM394静脈内投与後の腎障害群のCl<sub>tot</sub>、Cl<sub>r</sub>は各々正常群の30%、4%に減少した。平均蛋白非結合率で補正したCl<sub>r</sub>は、腎障害群においては正常群の約3%にまで減少した(p<0.05)。一方、Cl<sub>nr</sub>は正常群と腎障害群と有意差は認められなかった。

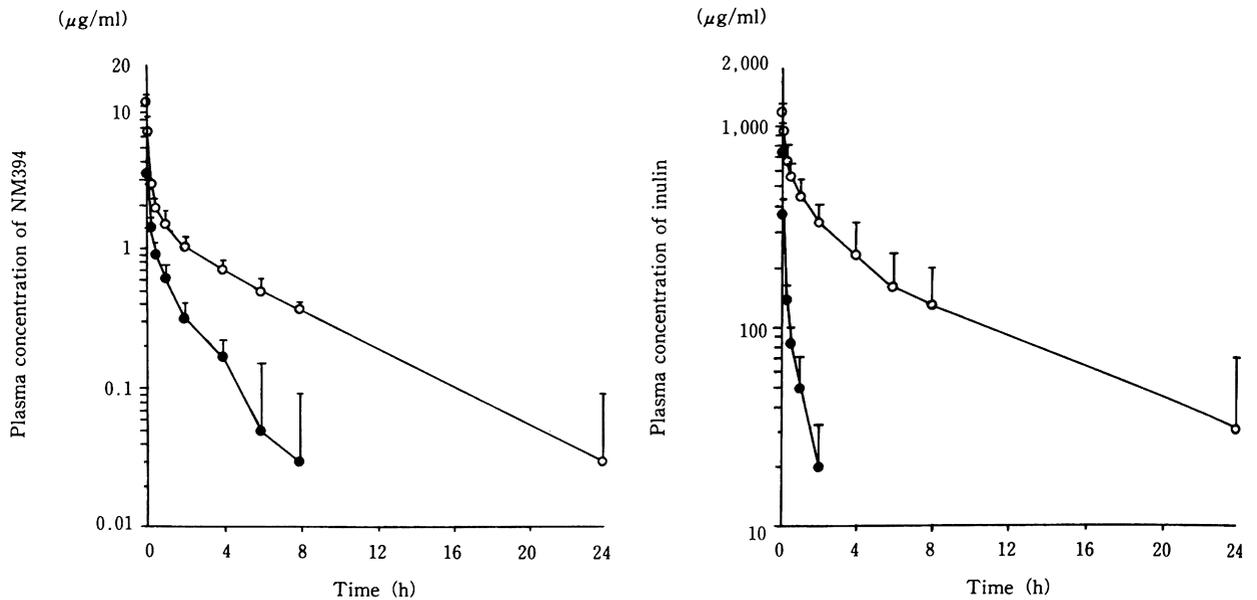


Fig. 3 Plasma concentrations of NM394 (5mg/kg, i.v.) and inulin (100mg/kg, i.v.) in control and HgCl<sub>2</sub> treated rats. Values are the mean  $\pm$  SD.

●: control rats (n=4), ○: HgCl<sub>2</sub> treated rats (n=5)

Table 4. Pharmacokinetic parameters of NM394 (5mg/kg) and inulin (100mg/kg) after intravenous administration in control and HgCl<sub>2</sub> treated rats

Treatment	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/ml)	Cl <sub>tot</sub> (ml/min/kg)	V <sub>ss</sub> (l/kg)	Pe (%)	Cl <sub>r</sub> (ml/min/kg)
<b>NM394</b>						
Control	0.84 ±0.11	2.89 ±0.71	30.07 ±6.57	2.11 ±0.23	65.1 ±15.4	19.37 ±5.04
HgCl <sub>2</sub>	2.51* ±0.54	10.17* ±2.23	8.50* ±1.73	1.82 ±0.15	9.0* ±6.5	0.82* ±0.64
<b>Inulin</b>						
Control	0.59 ±0.28	221.5 ±22.3	7.58 ±0.75	0.31 ±0.13	98.6 ±2.8	7.48 ±0.81
HgCl <sub>2</sub>	3.75* ±2.36	3847* ±1859	0.51* ±0.21	0.16 ±0.03	56.2* ±26.0	0.31* ±0.18

(Values are the mean  $\pm$  SD of four (Control) and five (HgCl<sub>2</sub>) rats.)

\*: Significantly different from Control (p<0.05)

Pe: cumulative urinary excretion from 0 to 24h (% of dose)

Cl<sub>r</sub>: Cl<sub>r</sub> of inulin represents glomerular filtration rate.

Table 5. Serum protein binding of NM394 in control and HgCl<sub>2</sub> treated rats

Treatment	Serum concentration (µg/ml)				Mean (%)	
	0.1	1	5	10	bound	unbound
Control	60.8 ±6.0	53.0 ±5.9	38.0 ±0.8	40.8 ±2.8	48.2	51.8
HgCl <sub>2</sub>	31.7 ±13.9	39.5 ±7.3	28.4 ±1.6	25.9 ±1.4	31.4	68.6

(Values are the mean  $\pm$  SD of three or four experiments.)

\*: Significantly different from Control (p<0.05)

Table 6. Clearance parameters of NM394 and inulin

Treatment	NM394 (ml/min/kg)				inulin (ml/min/kg)	
	Cl <sub>tot</sub>	Clr	Cl <sub>nr</sub>	Cl <sub>r, f**</sub>	Cl <sub>tot</sub>	GFR
p.o.						
Control	—	18.07 ±0.94	—	34.75	—	6.98 ±4.61
HgCl <sub>2</sub>	—	1.95* ±2.25	—	2.83	—	0.91 ±1.27
i.v.						
Control	30.07 ±6.57	19.37 ±5.04	10.70 ±5.80	37.25	7.58 ±0.75	7.48 ±0.81
HgCl <sub>2</sub>	8.50* ±1.73	0.82* ±0.64	7.68 ±1.37	1.19	0.51* ±0.21	0.31* ±0.18

(Values are the mean±SD of four (Control) and five (HgCl<sub>2</sub>) rats.)

\*: Significantly different from Control ( $p < 0.05$ )

\*\* : Urinary clearance corrected by serum unbound fraction. Serum unbound fractions are 0.52 in control rats and 0.69 in HgCl<sub>2</sub> treated rats.

### III. 考 察

NM441 経口投与後、血中に活性本体として存在する NM394 のウサギにおける腎排泄機構および腎障害時における体内動態をラットを用いて検討した。

NM394 のストップフローパターンには分泌を示す極大ピークが認められた。これらのピークは、プロベネシドで有機酸輸送系を阻害することで消失の傾向を示した。また、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup> のような再吸収を示す極小ピークは認められなかった。以上のことから、ウサギにおいて、NM394 は糸球体濾過のみならず、近位尿管分泌により尿中へ排泄されると考えられた。

一方、正常ラットにおける Cl<sub>r</sub> は 18~19ml/min/kg、血清タンパク非結合率(=0.52)で補正した値は 35~37 ml/min/kg となり、GFR 7.5ml/min/kg より大きな値を示した。このことから、ラットにおいても NM394 は糸球体濾過のみならず、近位尿管分泌により尿中へ排泄されると推察された。

腎障害時の体内動態については、腎障害動物として種々のモデルが報告されているが、最も一般的に知られている HgCl<sub>2</sub> モデルを作成し、HgCl<sub>2</sub> 投与後 4 日目のラットを実験に供した<sup>9)</sup>。その腎障害発症メカニズムは尿管細胞の持つ酵素の SH 基への結合であるといわれているが、血液循環の不良、糸球体にも異常をきたすことが知られている<sup>7)</sup>。血清および尿の生化学検査結果より、腎障害時にみられる現象として血清中 BUN およびクレアチニンの上昇および腎尿路系組織に由来する各尿中酵素の変動<sup>8)</sup> が認められた。また、尿中グルコースの多量排泄から尿管障害、および GFR の低下より糸球体への障害が示唆された。すなわち、作成した腎障害ラットは腎の広範囲にわたって障害を起しているものと考えられた。

腎障害時には薬物の血中濃度が上昇し、血中半減期は

延長、そして尿中排泄率は減少することが、他のキノロン系合成抗菌薬<sup>9)</sup> や抗生物質<sup>10,11)</sup> において報告されている。さらに、腎障害により BUN が上昇すると血清中に内因性物質が増え、血清タンパク結合率が低下することが報告されている<sup>12)</sup>。本実験においても、NM441 経口投与および活性本体 NM394 静脈内投与後の体内動態は、腎障害により血漿中濃度が上昇し、低い尿中排泄率を示した。これは、次の理由から主に Cl<sub>r</sub> の低下によると考えられた。

1) NM441 経口投与および NM394 静脈内投与後の体内動態の結果より算出した BA に差がなく、腎障害による NM441 の吸収過程に大きな影響はない。

2) 腎障害による Cl<sub>tot</sub> の有意な低下 ( $p < 0.05$ ) が認められたが、Cl<sub>nr</sub> には有意差がなく、腎障害による NM394 の腎排泄以外の過程には影響がない。

また、腎障害により血清タンパク結合率が低下したのは、BUN の上昇により血清中の内因性物質が増加し、NM394 の血清タンパク結合を阻害したと推察された。

以上により、NM441 の活性本体 NM394 はウサギ、ラットにおいて糸球体濾過および尿管分泌により尿中に排泄されること、ラットにおいては腎障害による Cl<sub>r</sub> の低下により血漿中濃度が上昇し、排泄が遅延することが示唆された。

### 文 献

- Morino A, Okuyama Y, Momota K, Ohya M, Ushimaru K: Pharmacokinetics of NM441, a new quinolone, in laboratory animals. 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Anaheim, October, 1992
- Shimada J, Yamaji T, Miyahara T, Ueda Y, Kawabata T, Sugeno K, Yoshida T, Nakamura M: Renal disposition of moxalactam in experimental animals as revealed by stopflow analysis. Antimi-

- croB Agents Chemother 23 : 8~14, 1983
- 3) 酒井文徳：腎臓。トキシコロジー(浦口健二, 上野芳夫, 粕谷 豊, 北川晴雄, 酒井文徳編, p.473~483, 地人書館, 東京, 1978
  - 4) 芝崎茂樹, 栗林尚志, 程島直子, 仲由武實：イヌにおける NM441 の脳脊髄液中濃度推移の検討。日化療会誌 44(S-1) : 160~164, 1996
  - 5) 栗林尚志, 岡本淳一, 小宮 泉：新規経口用セファロsporin ME1207 の生体内活性体 ME1206 のラット, ウサギおよびイヌにおける腎排泄機構。薬物動態 6 : 909~918, 1991
  - 6) Dische E, Borenfreund E: A new spectrophotometric method for detection and determination of keto sugars and trioses. J Biol Chem 192 : 583~587, 1951
  - 7) Farah A, Kruse R: The relation of mercurical diuresis to cellular protein bound sulfhydryl changes in renal cells. J Pharmacol Exp Ther 130 : 13~19, 1960
  - 8) 屋形 稔：尿中酵素測定と臨床。臨床病理 特集第 56 号 : 1~101, 1983
  - 9) 保田 隆, 渡辺泰男, 南新三郎, 熊野克彦, 高木伸一, 恒田礼子, 金山淳子：新ピリドンカルボン酸系抗菌剤 T-3262 の各動物における吸収・分布・代謝および排泄。Chemotherapy 36 : 149~157, 1988
  - 10) 松下 仁, 吉田昌彦, 佐川久美子, 丸中照義, 松島英司, 入村兼司, 川口安郎：Cefodizime sodium (THR-221) の各種実験動物における体内動態。Chemotherapy 36, 187~202, 1988
  - 11) 加納 弘, 竹居春実, 大森健太郎, 村上昌弘, 下岡 雄, 福島英明, 沖 俊一：Sultamicillin の実験動物における吸収, 分布, 代謝及び排泄。Chemotherapy 33 : 128~153, 1985
  - 12) 庭山昌俊, 星野弘之, 嶋津芳典, 田崎和之, 五十嵐謙一, 和田光一, 荒川正昭：腎疾患における抗生物質の蛋白結合の研究—Cefazolin と cloxacillin について—。Chemotherapy 37 : 412~419, 1989

## Renal excretion mechanism in rabbit and pharmacokinetics in renal insufficient rats of NM441

Shigeki Shibasaki, Takashi Kuribayashi, Naoko Hodoshima and Takemi Nakayoshi  
Pharmaceutical Research Center, Meiji Seika Kaisha, Ltd.  
760 Morooka-cho, Kohoku-ku, Yokohama 222, Japan

Renal excretion mechanism of NM394, an active form of NM441, was studied in rabbits by stop-flow analysis methods. In addition, the pharmacokinetics of NM441 was studied in renal insufficient rats. The results may be summarized as follows:

- 1) NM394 is extensively secreted by the proximal tubules in addition to the glomerular filtration in rabbits.
- 2) Renal clearance of NM394 was greater than that of GFR in normal rats. Then, it was suggested that NM394 was also secreted by the proximal tubules in rats.
- 3) The plasma concentrations of NM394 in elimination phase after administration of NM441 were increased in HgCl<sub>2</sub> insufficient rats. T<sub>1/2</sub> and AUC were increased by 4.6 and 4 times compared to normal rats.
- 4) Cumulative renal excretions in renal insufficient rats were decreased to 14~22% compared to normal rats.