

Cefmenoxime (SCE-1365) の一般薬理作用

鬼頭 剛・志田 勝・菊地 健三

武田薬品工業株式会社中央研究所

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) の中枢, 自律神経, 呼吸, 循環, 平滑筋などに対する一般薬理作用を検討した。Cefmenoxime はマウスおよびラットに 250 mg/kg を皮下投与, ネコに250または 500 mg/kg を皮下または静脈内投与しても中枢神経系および体性機能に影響をおよぼさなかった。麻酔ネコ (50~500 mg/kg) および麻酔イヌ (250 mg/kg) に静脈内投与すると一過性, 軽度の血圧下降, 心拍数増加および呼吸運動亢進がみられ, 麻酔イヌの大腿動脈および椎骨動脈血流量は一過性に増加した。モルモット摘出心房標本では 10^{-3} g/ml の濃度においても自然拍動数および電気駆動による収縮力に対して無影響であった。ラットの尿量および尿中 Na 排泄量は 1,000 mg/kg 皮下投与でそれぞれ増加傾向および有意に増加した。これは本実験に用いた Cefmenoxime が Na 塩のためと考えられる。摘出平滑筋を用いた実験で, 非妊娠および妊娠ラットの摘出子宮の自動運動は $5 \times 10^{-4} \sim 10^{-3}$ g/ml の濃度で収縮高および収縮頻度が軽度抑制されたが, Oxytocin の収縮には無影響であった。麻酔ウサギの生体位子宮自動運動は 250 mg/kg 静脈内投与において一過性に抑制された。

以上, Cefmenoxime の一般薬理作用を検討した結果, 本薬物はとくに注目すべき薬理作用を示さなかった。

結 言

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) は当社において開発された cephalosporin 誘導体で, 既知の cephalosporin 系抗生物質よりも強力, かつ広範囲の抗菌スペクトラムを示し, また, β -lactamase に対する抵抗性が強い¹⁾。

本報告は CMX の中枢, 自律神経, 呼吸, 循環, 平滑筋などに対する一般薬理作用を検討したものである。

実 験 材 料

1. 動 物

実験動物として, JCL-ICR マウス, JCL-SD ラット, Hartley 系白色モルモット, 日本白色ウサギ, 雑種ネコおよび雑種イヌを用いた。性別および体重に関しては各実験方法の項に述べる。

2. 薬 物

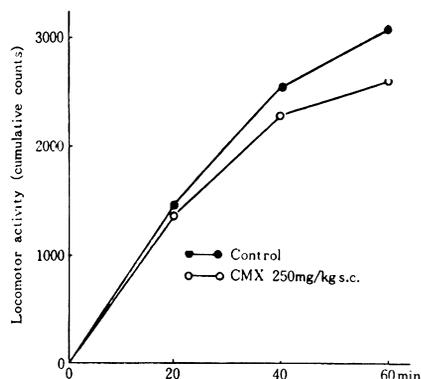
CMX の Na 塩* は水に易溶の淡黄白色, 無臭性, 無晶形の粉末である。CMX は蒸留水に溶解し, マウスの場合 0.2 ml/10 g 体重, ラットの場合 0.5 ml/100 g 体重

の投与容量で背部皮下に投与した。対照群には同容量の 0.9% 食塩水を投与した。ネコ, イヌおよびウサギに静脈内投与する時は, 特記しない限り, 200~300 mg/ml の溶液を用いた。*In vivo* における検討用量は, 動物における薬効量²⁾と既知 cephalosporin 系抗生物質の臨床使用量を参考にして, 本薬物の使用量を 1,000 mg/man/day と仮定し, その12.5倍量である 250 mg/kg を標準用量とし, 必要に応じて適宜増減した。*In vitro* の実験においては最高 10^{-3} g/ml の濃度まで検討した。

その他の使用薬物は次のとおりである。Urethane (東京化成), α -Chloralose (Merck), d-Tubocurarine chloride (Amelizol®, 吉富), Gallamine triethiodide (Teisan®, 帝国化学), Pentobarbital Na (Nembutal®, 大日本), Norepinephrine (Noradrenaline®, 三共), Acetylcholine chloride (Ovisot®, 第一), Histamine dichloride (和光), Isoproterenol HCl (Proteranol-L®, 日研化学), Oxytocin (Atonin-O®, 帝国臓器), Pentylene-tetrazol (Metrazol®, Sigma), Aminopyrine (武田), Lidocaine HCl (Xylocain®, 藤沢), Baker's yeast (オリエンタル酵母), Acetic acid (和光), BaCl₂ (和光), KCl (和光), Carrageenin (Pencogel®, S.B. Penick) および Phenylbutazone (Butazolidin®, 藤沢)。

*本実験には CMX の Na 塩を用いた。以後単に CMX と略記する。

Fig. 1 Effect of CMX on spontaneous locomotor activity in mice



実験方法および成績

実験成績は必要に応じて平均値±標準誤差で示した。対照群と検体投与群の平均値間の有意差検定は一元配置の分散分析および Dunnett の test を用いて行った。

1. マウスの一般症状および行動観察

〔方法〕 体重20~22 g の雄性マウスを1群4匹とし、検体投与1時間前に観察装置内に入れ、環境に馴らした後検体を皮下投与し、以後30分毎に2時間にわたって IRWIN 法³⁾を一部改良した方法に従って症状を観察記録した。その後1週間飼育観察した。

〔成績〕 CMX, 1,000 mg/kg の皮下投与群のマウスの一般症状および行動は溶媒対照群のそれらと変わらなかった。

2. 中枢および体性神経系

1) 自発運動量

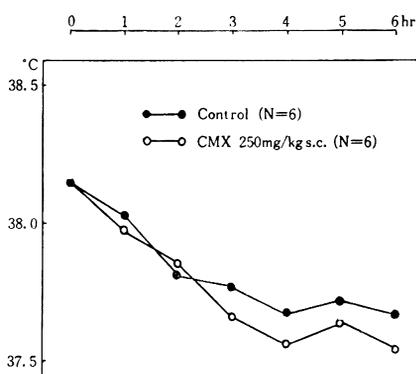
〔方法〕 体重26~30 g の雄性マウスを1群10匹とし、検体を皮下投与し、その直後から1時間にわたって20分間隔で自発運動量をグリッド式自発運動量測定装置を用いて自動的に記録し、対照群と検体投与群の自発運動量を比較した。

〔成績〕 CMX, 250 mg/kg 皮下投与群の自発運動量は対照群のそれとの間に有意差はなかった (Fig. 1)。

2) 筋統御機能

体重 26~30 g の雄性マウスを1群10匹とし、検体を皮下投与後30分間隔で2時間まで下記の3種の試験を行った。a) 傾斜板法: 60℃に傾斜した化繊布貼板上にマウスをのせ、60秒以内に滑り落ちるか否かを観察した。b) 懸垂法: 水平に張った直径 2 mm の針金に前肢で把持懸垂させ、30秒以内に体部あるいは後肢を引き上げるか否かを観察した。c) 回転棒法: 毎分12回転する直

Fig. 2 Effect of CMX on rectal temperature in normal rats



径1.2 cm の木製棒上へのせ、60秒以内に落下するか否かを観察した。

〔成績〕 CMX, 250 mg/kg の皮下投与ではいずれの試験法においても影響はみられなかった。

3) 抗痙攣作用

〔方法〕 体重26~30 g の雄性マウスを1群10匹とし、検体を皮下投与1時間後、下記の2種の試験を行った。

a) 最大電撃痙攣: 痙攣発生装置 (京都計測器工業, ME-4000) を用い、SWINYARD⁴⁾の方法に従い、両眼角膜を介し、AC 600 V, 15 mA の電流を0.2秒間通電し、後肢の強直性伸展痙攣を指標とした最大電撃痙攣の発現の有無をしらべた。

b) Pentylentetrazol 痙攣: Pentylentetrazol 150 mg/kg を皮下投与し、後肢の強直性伸展痙攣を指標とした痙攣発現の有無を60分間にわたって観察した。

〔成績〕 CMX, 250 mg/kg の皮下投与ではいずれの試験法においても全く抗痙攣作用を示さなかった。

4) 麻酔増強作用

〔方法〕 体重26~30 g の雄性マウスを1群10匹とし、検体を皮下投与1時間後に Pentobarbital Na 55 mg/kg を腹腔内投与し、正向反射の消失を指標として睡眠時間を測定した。

〔成績〕 CMX, 250 mg/kg 皮下投与群の平均睡眠時間 (38.2±2.0分) は溶媒対照群のそれ (38.2±3.6分) と変わらなかった。

5) 鎮痛作用 (酢酸 Writhing 法⁵⁾)

〔方法〕 体重26~30 g の雄性マウスを1群10匹とし、検体を皮下投与後1時間目に0.6%酢酸溶液を体重 10 g 当たり 0.1 ml を腹腔内投与し、ただちに動物を透明塩化ビニール製観察ケージ (15×15×20 cm) に個別に入れ、その後20分間に発現する writhing および stretch-

ing の回数を計測し、薬物投与群と溶媒対照群の平均回数を基に抑制率を求めた。

〔成績〕 CMX, 250 mg/kg 皮下投与群の平均回数 (23.6±2.8) は対照群のそれ (22.4±2.5) との間に有意差なく, CMX は鎮痛作用を示さなかった。比較対照薬に用いた Aminopyrine 50 mg/kg 経口投与群の平均回数は1.8±0.7 (P<0.001) で著明な鎮痛作用を示した。

6) 正常体温

〔方法〕 体重 200~230 g の雄性ラットを1群6匹として用いた。あらかじめ直腸温を30~40分毎に電子式 thermister (京都計測器工業, LM-5) を用いて3回測定し, 安定な体温を示すものを選別した後, 検体を皮下投与した。その後1時間毎に6時間後まで経時的に直腸温を測定し, 薬物投与群と対照群を比較した。

〔成績〕 CMX, 250 mg/kg の皮下投与は, ラットの正常体温に有意な影響をおよぼさなかった (Fig 2)。

7) 発熱体温

〔方法〕 体重 200~230 g の雄性ラットを1群6匹とし, WINDER ら⁶⁾の方法に従い, 15% baker's yeast を100 g 体重当たり 1 ml を胸部皮下に投与し, 絶食18時間後に検体を皮下投与し, その後1時間間隔で6時間にわたって直腸温を測定した。

〔成績〕 CMX, 250 mg/kg の皮下投与は発熱ラットに対して解熱作用を示さなかった。比較対照薬 Aminopyrine 25 mg/kg の経口投与は投与1~4時間にわたって有意な解熱作用を示した (Fig. 3)。

8) 脊髓反射

〔方法〕 体重3.5~4.5 kg の雄性ネコ4匹を用いた。

Urethane (700 mg/kg s.c.) および α -chloralose (50 mg/kg, i.p) で麻酔後, 頭部および両側後肢の大腿骨を固定し, 一侧の深腓骨神経中枢側断端に白金双極電極を装着して電気刺激した場合の前脛骨筋に現われる屈曲反射を FD-transducer (日本光電, SB-1T) を介し, polygraph (日本光電, RM-150) を用いて, 全身血圧とともに記録測定した。電気刺激は電子管刺激装置 (日本光電, MSE-3) を用い, パルス幅 1.0 msec の矩形波を用い, 頻度 0.1 Hz で極大刺激電圧とした。検体は機側皮

Fig. 3 Effects of CMX and aminopyrine on rectal temperature in baker's yeast-induced febrile rats

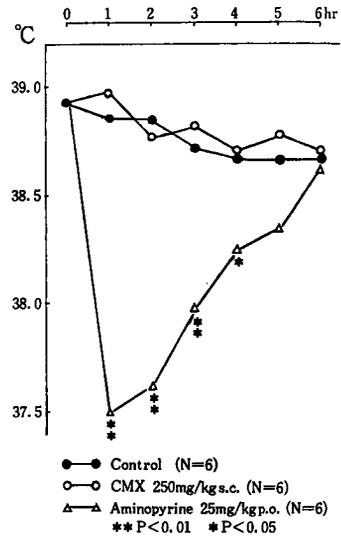


Fig. 4 Effect of CMX on flexor reflex (FR) and blood pressure (BP) in a urethane-chloralose anesthetized cat

CMX 250mg/kg i.v.

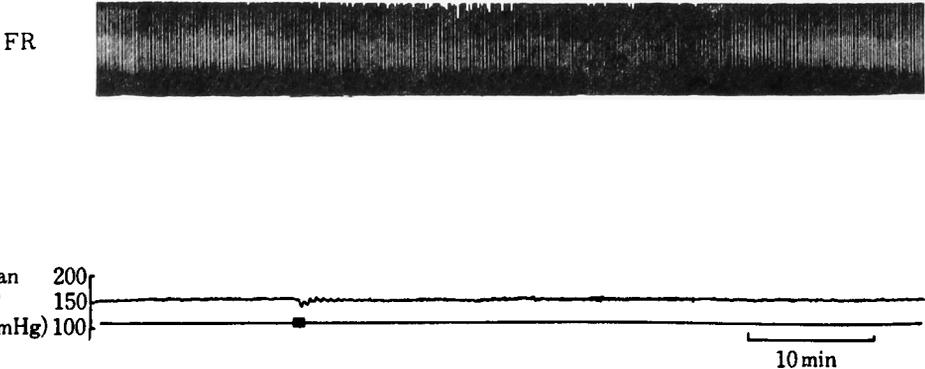
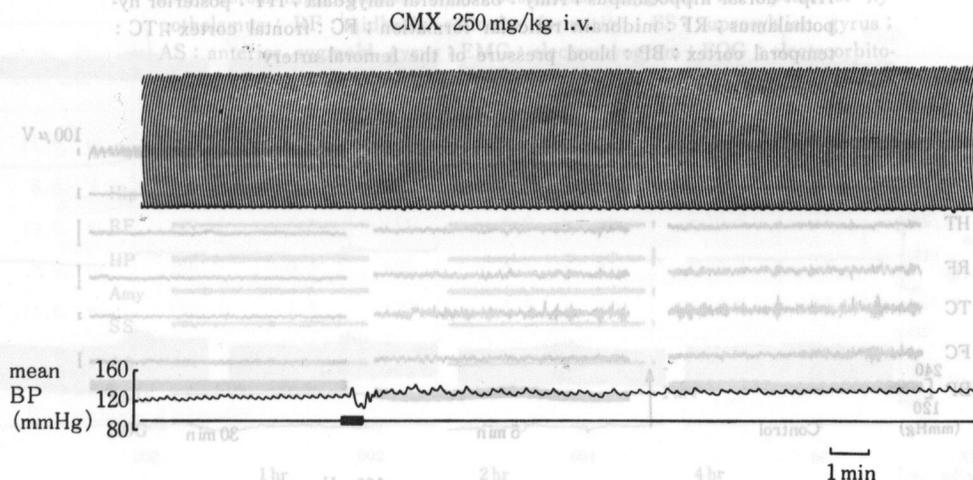


Fig. 5 Effect of CMX on neuromuscular transmission in a urethane-chloralose anesthetized cat



静脈内に 0.5~1 分間で投与し、以後 1~2 時間にわたって観察した。

〔成績〕 CMX, 250 mg/kg の静脈内投与は神経刺激によって生じる前脛骨筋の単収縮に対して影響をおよぼさなかった (Fig. 4)。

9) 神経・筋接合部

〔方法〕 体重 2.6~4.6 kg の雌雄のネコ 3 匹を用いた。2-8) 記載の方法により麻酔、固定後、坐骨神経-前脛骨筋標本を作製した。一侧の坐骨神経の末梢断端に白金双極電極を装着し、矩形波電気刺激 (0.1 Hz, 0.5 msec, 最大刺激) によって生じる腓腹筋の単収縮を FD-transducer (日本光電, SB-1T) を介して polygraph (日本光電, RM-150) 上に記録した。検体は桃側皮静脈内に投与した。

〔成績〕 CMX, 250 mg/kg の静脈内投与は神経刺激により生じた筋の単収縮に対して無影響であった (Fig. 5)。なお、同じ例において、上記単収縮は Gallamine 1~2 mg/kg および d-tubocurarine 0.2 mg/kg の静脈内投与により投与 5~10 分後にいずれも 80% 以上抑制され、30~40 分後に回復した。

10) 急性電極植込みネコ脳波

〔方法〕 体重 2.4~4.1 kg の雌雄のネコ 6 匹を用いた。Gallamine 3.0 mg/kg 静脈内注射により不動化後、人工呼吸下に維持し、脳定位固定装置 (高橋商店) に固定した。大脳皮質からの脳波誘導のため前頭葉皮質および頭頂葉皮質の硬膜上に単極性ステンレス鋼製ネジ電極を、また不関電極として同ネジ電極を前頭骨に埋込ん

だ。皮質下諸核には SNIDER and NIEMER⁷⁾ の脳座標図に従って背側海馬、扁桃体外側基底核、視床下部後部および中脳網様体に双極性エナメル絶縁ステンレス鋼針電極 (直径 0.2 mm, 極間 0.5 mm) を挿入した。脳波は pre-amplifier (日本光電, RB-5) を介して誘導し、大腿動脈圧とともに polygraph (日本光電, RM-85) 上に記録した。術後 2 時間以上経て脳波が安定した後、検体を桃側皮静脈内に 30~40 秒間で投与し、以後 2 時間にわたって脳波を記録観察した。

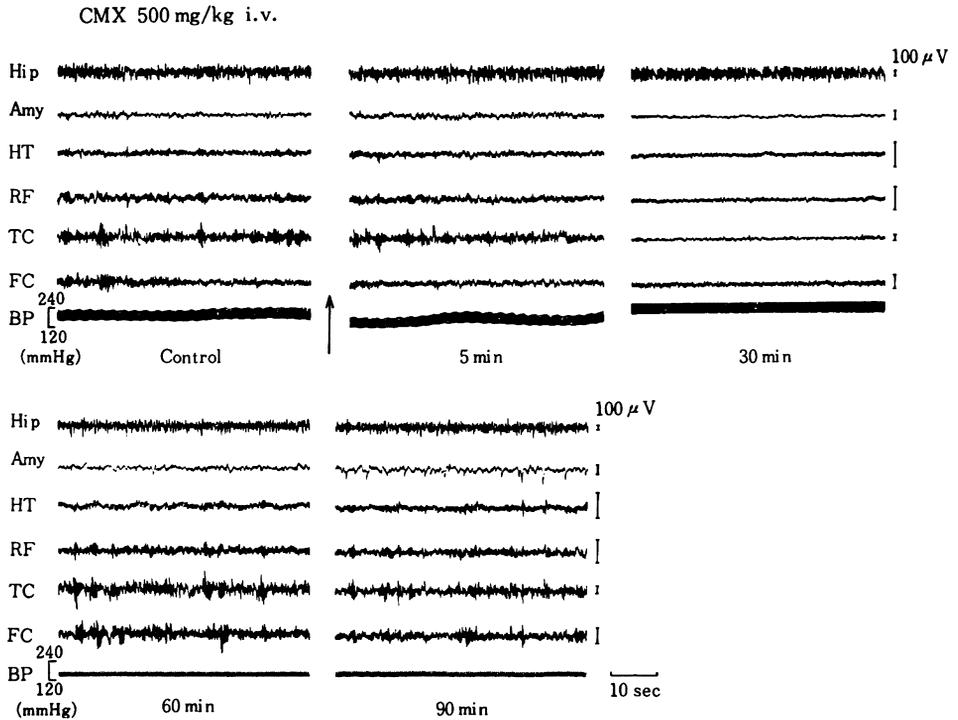
〔成績〕 CMX, 250 または 500 mg/kg の静脈内投与では、gallamine 不動化ネコの自発脳波に変化は認められなかった (Fig. 6)。

11) 慢性電極植込み無麻酔無拘束ネコの脳波

〔方法〕 体重 3.9 kg の雄性および 2.5 kg の雌性のネコを用いた。脳波誘導用電極植込みのためネコを Pentobarbital Na 35 mg/kg 腹腔内注射により麻酔し、脳定位固定装置に固定し、シルビウス上回および前 S 状回の硬膜上に単極性ステンレス鋼製ネジ電極を、さらに不関電極として同ネジ電極を前頭骨に埋込んだ。ついで JASPER and AJMONE-MARSAN⁸⁾ の脳座標図に従って背側海馬、中脳網様体、視床下部後部および外側扁桃核に 2-10) 記載の双極電極を挿入した。また、両側の背側頸筋肉内にステンレス鋼針金で作製した筋電図用電極を、さらに両眼窩上部の頭蓋骨に眼球運動用電極としてステンレス鋼製ネジ電極をそれぞれ埋込んだ後、筋電図用電極以外の電極の先端を amphenol ソケットにハンダ付けし、歯科用セメントを用いて頭蓋骨上に固定し、頭

Fig. 6 Effect of CMX on spontaneous EEGs in a gallamine immobilized cat with acutely implanted electrodes

Hip : dorsal hippocampus ; Amy : basolateral amygdala ; HT : posterior hypothalamus ; RF : midbrain reticular formation ; FC : frontal cortex ; TC : temporal cortex ; BP : blood pressure of the femoral artery



皮を縫合した。術後必要に応じて、手術部位の化膿防止のため抗生物質 (Cefacetrile Na) を投与した。2週間以上経過後、防音シールド室における脳波記録状態に充分馴らした後実験に使用した。脳波、筋電図および電気眼位図を polygraph (日本光電, RM-85) 上に同時に記録し、さらにマジックミラーを通して行動を観察した。実験当日、午前10時にネコを防音シールド室に入れ、3時間脳波および行動を記録観察後、CMX, 250 mg/kg を皮下投与し、投与後4時間にわたって記録観察した。

〔成績〕 CMX, 250 mg/kg 皮下投与の2例とも、脳波および行動に薬物投与による影響は認められなかった (Fig. 7)。

3. 呼吸、循環系および自律神経系

1) 麻酔ネコの呼吸、循環系

体重 3.1~5.9 kg の雌雄のネコ 6匹を用いた。Urethane (700 mg/kg, s.c.) および α -chloralose (50 mg/kg, i.p.) を用いて麻酔後背位に固定し、気管にカニューレを装着した。血圧は右側大腿動脈に挿入したカニ

ューレを圧 transducer (日本光電, MPV-0.5) に接続し、第II誘導心電図は針電極を preamplifier (日本光電, RB-2) に接続し、心拍数は心電計のR波または血圧のパルスで駆動させた cardi tachometer (日本光電, RT-2) を用い、呼吸運動は気管カニューレより導出した tambour の圧変化として FD-transducer (日本光電, SB-1T) を用いて同時に polygraph 上に記録した。CMX は20, 50, 100, 200または 500 mg/kg の用量を20~120分の間隔で低用量から累積的に腕側皮静脈より投与した。

〔成績〕成績は Table 1 および Fig. 8 に示した。CMX, 20 mg/kg では血圧、心拍数、呼吸運動および心電図に変化はみられなかった。50 mg/kg では、血圧は5例中3例には変化はみられなかったが、他の2例には一過性の下降 (8~13 mmHg) がみられ、心拍数は1例のみ軽度の上昇がみられた。しかし、呼吸運動および心電図には変化がみられなかった。100 mg/kg では、血圧は6例中2例に変化がみられず、他の4例には軽度の

Fig. 7 Effect of CMX on spontaneous EEGs in a conscious, unrestrained cat with chronically implanted electrodes

Hip : dorsal hippocampus ; Amy : basolateral amygdala ; HT : posterior hypothalamus ; RF : midbrain reticular formation ; SS : suprasylvian gyrus ; AS : anterior sygmoid gyrus ; EMG : electromyogram ; EOG : electroorbitogram

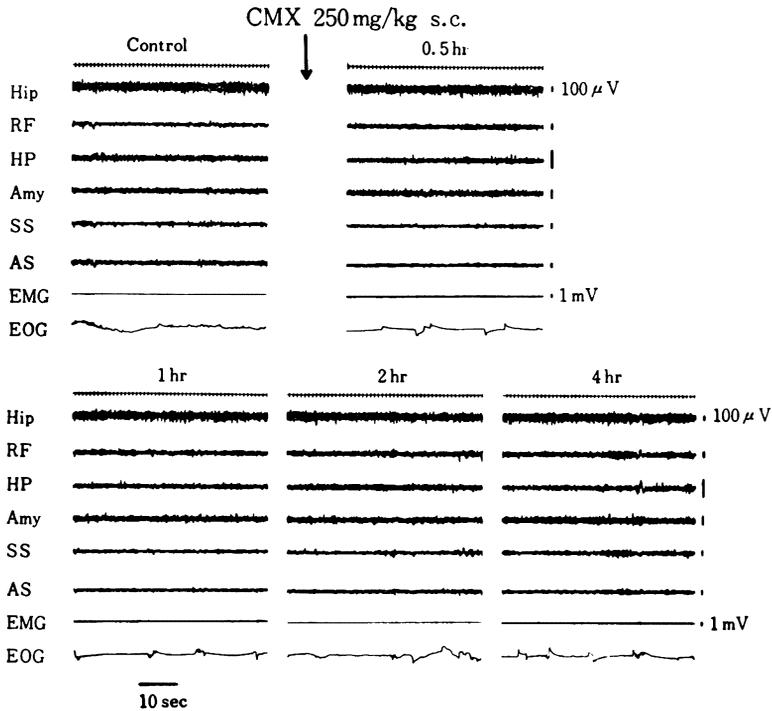


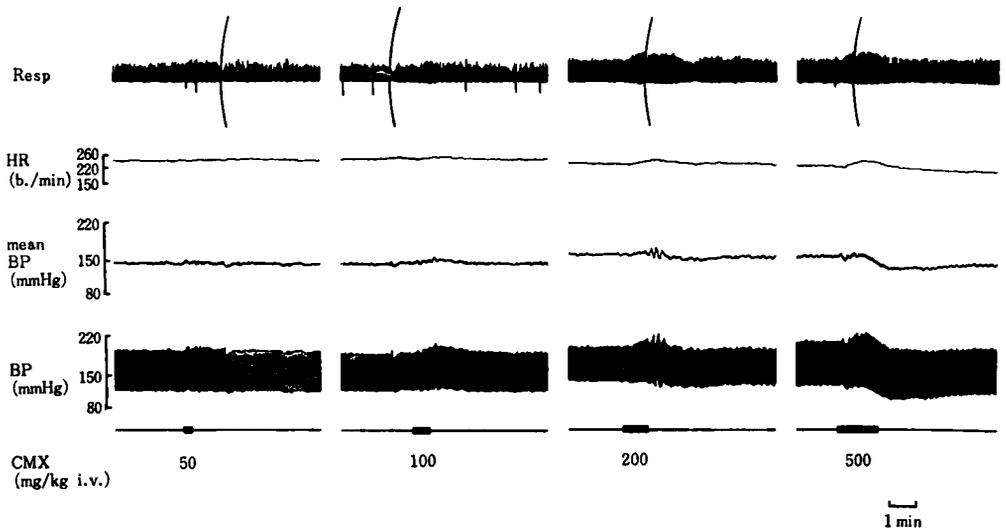
Table 1 Effect of CMX on heart rate (HR) and blood pressure (BP) in urethane-chloralose anesthetized cats

B.W. (kg) and Sex ¹⁾	Dose (mg/ kg, i.v.) Parameter ²⁾	20		50		100		200		500	
		Control	% change								
3.1 f	HR	215	0	222	0	220	+ 2.3	220	+ 2.3
	B P	130	0	138	-9.4	150	-16.7	140	- 7.1
4.9 m	HR	196	0	198	+8.6	200	+22.5	225	+11.1
	B P	155	0	153	-5.2	155	- 3.2	150	-13.3
3.6 m	HR	205	0	200	0	185	+ 2.7	160	+ 6.3
	B P	137	0	140	0	115	- 4.3	127	-21.3
5.9 m	HR	200	+ 4.5	188	+ 6.4	180	+ 8.3
	B P	145	- 5.5	145	- 8.3	140	-14.3
3.8 m	HR	180	0	190	0	175	0	175	- 5.7
	B P	175	0	150	- 3.3	165	- 3.0	157	- 4.5
4.3 m	HR	240	0	238	0	240	0	220	+ 9.1	220	+ 9.1
	B P	153	0	145	0	141	0	158	- 5.1	155	-16.1

¹⁾ : m= male, f= female

²⁾ : Control values of heart rate and blood pressure for each dose are represented in beats/min and mmHg. respectively.

Fig. 8 Effect of CMX on respiration (Resp), heart rate (HR), and mean and pulsatile blood pressure (BP) in a urethane-chloralose anesthetized cat (4.3 kg, male)



下降 (5~25 mmHg) がみられた。心拍数は6例中3例では無変化, 他の3例では増加 (2.3~22.5%) した。呼吸運動は血圧下降を示した例において振幅がわずかに増大した。心電図は全例とも変化がみられなかった。200 mg/kg では, 血圧は6例とも呼吸性動揺とは異質の振動性的変動を伴った下降 (5~20 mmHg) を示した。心拍数は6例中5例において軽度増加 (2.3~11.1%) し, 他の1例では無変化であった。500 mg/kg に増量すると, 血圧は4例とも7~27 mmHg の下降を示し, 10~20分間持続した。心拍数は4例中3例において6.3~9.1%の増加を, 他の1例は5.7%の減少を示した。呼吸運動の振幅は一過性に増加した。心電図は Fig. 9 に示したように, 注射直後からT波の軽度の増高後平低化または逆転がみられたが, 5分以内に全例とも投与前の波形に回復した。

2) 麻酔イヌの呼吸, 血圧, 心拍数, 椎骨動脈血流量および大腿動脈血流量

〔方法〕 体重 8.0~12.0 kg の雌雄雑種イヌ5匹を用いた。Pentobarbital Na 30 mg/kg 静脈内注射により麻酔後背位に固定し, 気管にカニューレを装着した。血圧は右側大腿動脈に挿入したカニューレから圧 transducer (三栄測器, MPU-0.5) を介し, 心拍数は血圧パルスで駆動させた heart rate meter (三栄測器, 2140) を用い, 呼吸運動は気管カニューレに pneumotachograph (日本光電, MF-1AT) を接続し, また, 動脈血流量測定のため椎骨動脈および左側大腿動脈にそれぞれ

Fig. 9 Effect of CMX on electrocardiogram in a urethane-chloralose anesthetized cat

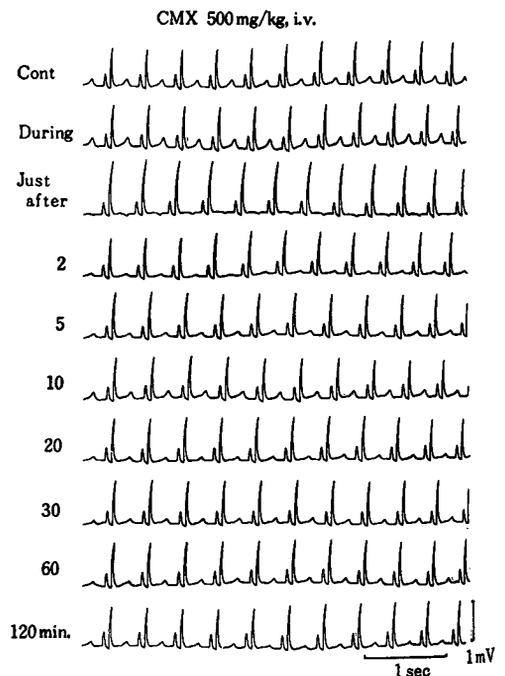


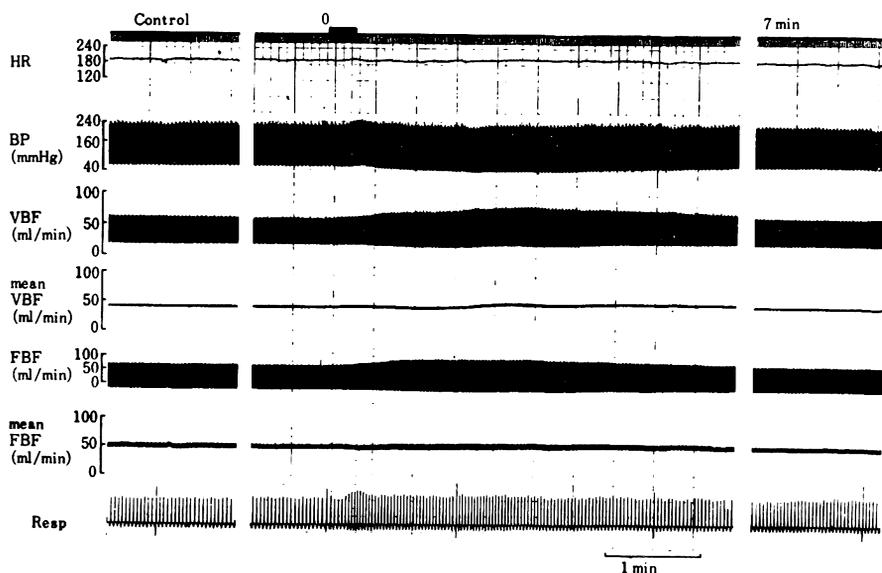
Table 2 Effect of CMX (250 mg/kg, i.v.) on heart rate(HR), systemic mean blood pressure (SBP), vertebral blood flow (VBF) and femoral blood flow (FBF) in pentobarbital anesthetized dogs

B.W. (kg) and Sex ¹⁾	HR		SBP		VBF		FBF	
	Control (b./min)	Change (%)	Control (mmHg)	Change (%)	Control (ml/min)	Change (%)	Control (ml/min)	Change (%)
11.0, m	175	+1.7	136	-14.0	34	+14.7	50	+6.0
8.5, f	192	-2.1	121	-2.7	10	+10.0	9	+22.2
12.0, m	137	+2.9	111	-0.6	19	+10.5	17	+11.8
8.0, m	186	+0.5	124	-6.1	15	+33.3	18	+3.7
11.0, m	130	-1.5	128	+0.5	30	+16.7	18	+38.9
Mean±S.E.		+0.3±0.9		-4.6±2.6		+17.0±4.2		+16.5±6.4

¹⁾ : m= male, f=female.

Fig. 10 Effect of CMX on heart rate (HR), blood pressure (BP), blood flow in the vertebral artery (VBF) and femoral artery (FBF), and respiration (Resp) in a pentobarbital anesthetized dog

CMX : 250 mg/kg, i.v.



日本光電製の非観血型血流量測定用プローブ（それぞれφ 2 mm および 3 mm）を装着し、電磁流量計（日本光電, MF-27）に接続し、これらすべての測定項目を同時に polygraph（三栄測器, 142-8）を用いて記録した。

CMX は 250 mg/ml の濃度に溶解し、250 mg/kg の用量を 30 秒間で桃側皮静脈内に投与し、以後 30~60 分間にわたって観察した。

〔成績〕 成績は Table 2 および Fig. 10 に示した。

CMX, 250 mg/kg 静脈内投与により、血圧は 5 例中 3 例において一過性、軽度（4~19 mmHg）に下降し、他の 2 例においてはほとんど変化しなかった。呼吸運動は血圧下降と同期してごくわずかに振幅が増大した。心拍数にはいずれの例においても著変はみられなかった。椎骨動脈および大腿動脈血流量はいずれの例においても一過性、軽度に増大した。

3) 末梢血管作用

Fig. 11 Effects of intra-arterially administered CMX and papaverine on the blood flow of the femoral artery of an anesthetized dog.

CMX was given by intraarterial infusion at a rate of 1.0 mg/kg/min for 10 min, and papaverine as a bolus dose of 0.01 mg/kg. HR : heart rate ; BP : blood pressure ; FF : blood flow in the femoral artery

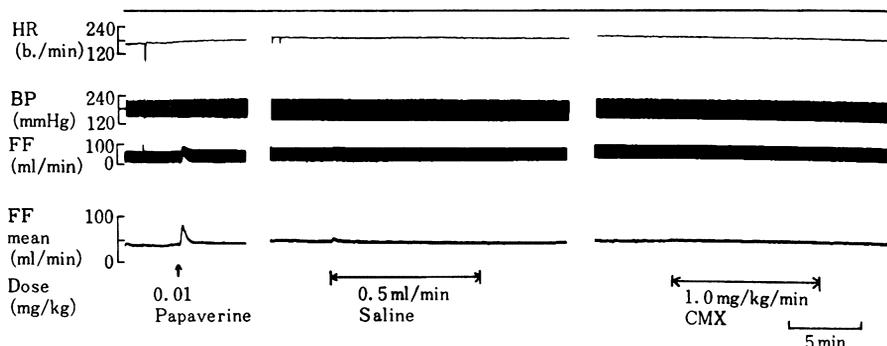


Table 3 Effects on femoral blood flow after intraarterial injection of CMX, papaverine and norepinephrine in anesthetized cats (n=4)

Compound	Dose (mg/kg)	Femoral blood flow	
		Pre-drug (ml/min)	Post-drug (% change)
Control(saline)		8.8±0.5	0
Cefmenoxime	0.1	8.1±0.7	+5.5±3.7
	1.0	8.3±0.7	0
	3.0	8.4±0.6	+3.1±3.1
	10.0	8.0±0.8	+59.9±12.0
Papaverine	0.005	8.3±0.7	+131.5±22.1
Norepinephrine	0.0003	8.1±0.4	-51.5±6.1

Each value represents the mean±S.E.

a. 麻酔イヌの大腿動脈血流量

〔方法〕 体重 12~16 kg の雌雄雑種イヌ 3 匹を用いた。動物は Pentobarbital Na 30 mg/kg 静脈内注射により麻酔し、背位に固定後、3-2) 記載の方法により全身血圧、心拍数および大腿動脈血流量を測定した。検体を大腿動脈内に投与するため、大腿動脈の筋枝にポリエチレン細管を挿入した。

〔成績〕 Fig. 11 に示すように、CMX を毎分 1.0 mg/kg の割合で 10 分間大腿動脈内に持続注入したが、その血流量は変化しなかった。対照薬の Papaverine (10 μg/kg) の動脈内投与では著明な血流量の増加がみられた。

b. 麻酔ネコの大腿動脈血流量

〔方法〕 体重 3.9~4.5 kg の雌雄のネコ 4 匹を用いた。3-1) 記載の方法により麻酔し気管にカニューレを

挿入後、一側大腿動脈を露出し、Heparin (1,000 U/kg, i.v.) 投与ののち同動脈に体外循環回路を装着し、その回路の血流量を矩形波電磁流量計 (日本光電, MF-26) を用いてペン書き oscillograph (三栄測器, Rectigraph-8 K) 上に血圧 (他側の大腿動脈圧) および心拍数とともに記録した。検体は各種濃度の溶液 0.05 ml を 2 秒間で体外循環回路の側枝を介して動脈内に投与した。

〔成績〕 Table 3 および Fig. 12 に示すように、CMX 0.1, 1.0 および 3.0 mg/kg の動脈内投与では、大腿動脈血流量に明らかな影響はみられなかったが、10.0 mg/kg では血流量は一過性に約 60% 増加した。他方, papaverine 5 μg/kg および norepinephrine 0.3 μg/kg の動脈内投与ではそれぞれ著明な血流量の増加と減少作用がみられた。

Fig. 12 Effects of intra-arterially administered CMX (0.1, 1.0, 3.0 and 10.0 mg/kg), papaverine (0.005 mg/kg) and norepinephrine (NE, 0.0003 mg/kg) on the blood flow of the femoral artery of an anesthetized cat. Throughout the experiment, all drugs tested were administered at intervals of about 5 min(↑). HR : heart rate ; BP : blood pressure ; FF : blood flow in the femoral artery

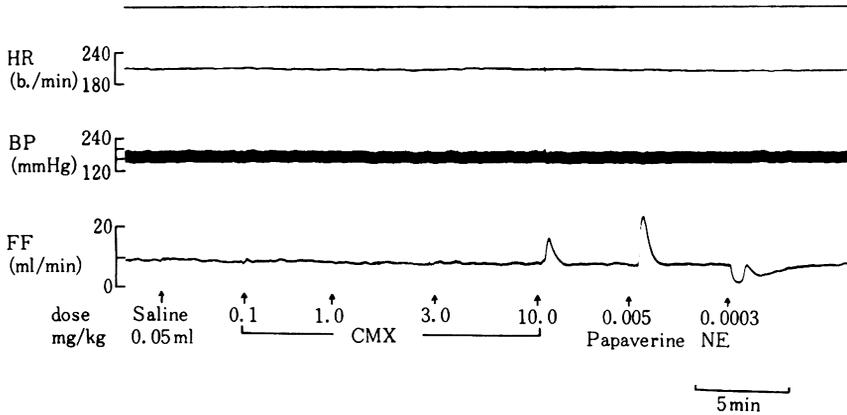
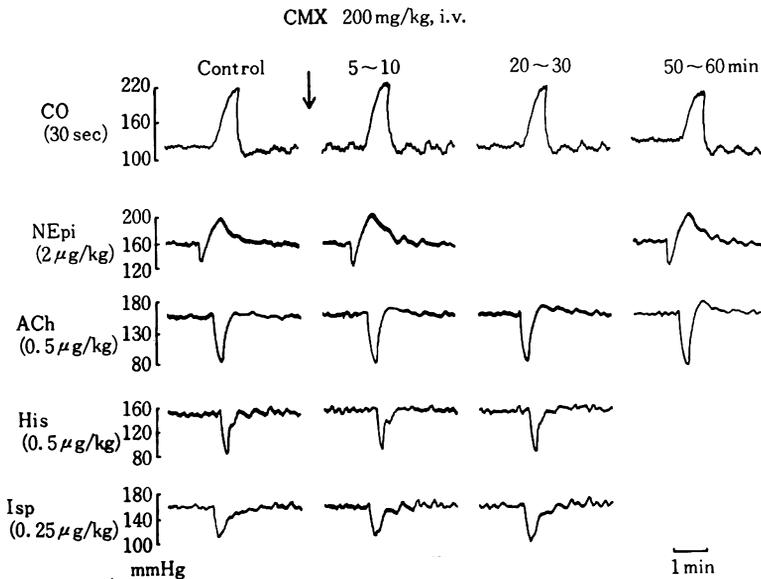


Fig. 13 Effect of CMX on blood pressure responses to bilateral carotid occlusion (CO), norepinephrine (NEpi), acetylcholine (ACh), histamine (His) and isoproterenol (Isp) in urethane-chloralose anesthetized cats

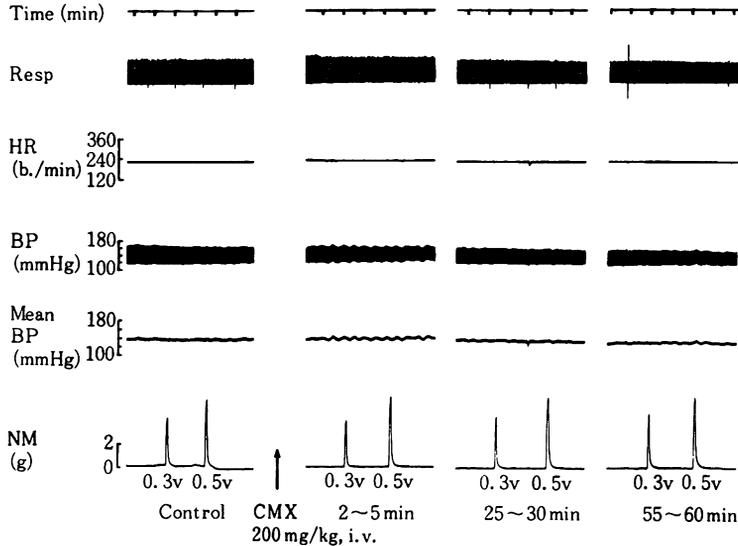


4) 麻酔ネコの自律神経系

〔方法〕自律神経系に対する作用を検討するため、体重2.6~4.0 kgの雌雄のネコ5匹を3-1)記載の方法により麻酔、気管挿管、全身血圧および心拍数測定を行い、Norepinephrine (2~5 μg/kg, i.v.), Isoproterenol

(0.25 μg/kg, i.v.), Acetylcholine (0.5 μg/kg, i.v.), Histamine (0.5 μg/kg, i.v.) および両側頸部迷走神経切断後の両側総頸動脈30秒間閉塞によるそれぞれの血圧反応、さらに頸部交感神経節前線維の電気刺激による瞬膜収縮を指標にCMX 静脈内投与の影響を検討した。

Fig. 14 Effect of CMX on the contractions of the nictitating membrane (NM) to preganglionic stimulation of the cervical sympathetic nerve in an anesthetized, vagotomized cat.
Resp: respiration; HR: heart rate; BP: blood pressure of the femoral artery



交感神経刺激にはカラータイプの双極電極を用い、電子管刺激装置（日本光電、MSE-3R）を用いて刺激（10～20 Hz, 1.0 msec, 0.3～1.0 V）した。瞬膜の収縮は FD-transducer（日本光電、SB-1T）を用いて測定した（負荷 3～5 g）。

〔成績〕 CMX, 200 mg/kg 静脈内投与はいずれの血圧反応（Fig. 13）あるいは瞬膜収縮（Fig. 14）にも影響をおよぼさなかった。

5) モルモット摘出心房標本

〔方法〕 体重300 g 前後の雄性モルモット 5 匹を用いた。動物を撲殺後ただちに心臓を摘出し、酸素飽和の KREBS-HENSELEIT 液内で左右の心房を分離し、両標本を心筋条片灌流装置（高橋商店）の同一 organ bath (40 ml) 中にセルフィンを用いて水平に保持し、それぞれに 0.5 g の負荷をかけた。Bath 内には上述の栄養液を満し、95% O₂+5% CO₂ の混合ガスを通じ、30℃に保った。右心房の自然拍動数は cardiota-chometer（日本光電、RT-2）を用いて、また自動収縮力を FD-transducer（日本光電、SB-1T）を用いてペン書き oscillograph 上に記録した。一方、左心房は電子管刺激装置（日本光電、MSE-3R）を用い双極電極によりパルス幅 1 msec, 刺激電圧 5 V の矩形波で電気刺激（頻度 1 Hz）し、発生する収縮張力をFD-transducer

を用いて isometric に測定した。標本は約 1 時間安定させたのち、検体溶液 0.4 ml を bath 内に投与し、反応を20分間観察した。

〔成績〕 CMX は 10⁻⁴ g/ml (n = 2) および 10⁻³ g/ml (n = 10) の濃度において、モルモット摘出心房の自然拍動数および電気駆動による収縮力に対して影響をおよぼさなかった（Fig. 15）。

4. 尿量および電解質排泄

〔方法〕 LIPSCHITZ⁹⁾の方法に準じて試験した。飼料、水自由摂取下で飼育した体重200 g 前後の雄性ラットを 1 群 6 匹とし、CMX, 125, 250, 500 および 1,000 mg/kg の用量を注射用蒸留水に溶解し、いずれも 2 ml/kg の容量で皮下投与した。対照群には同容量の注射用蒸留水を皮下注射した。投与後ただちに生理食塩水 25 ml/kg を経口負荷し、ラットを個別に代謝ケージに入れ、投与 5 時間までの尿を採取し、5 時間尿の尿量 (V), 尿中 Na および K 排泄量 (U_{Na}V および U_KV) を測定し、ラット体重 100 g 当たりに換算して表示した。尿中 Na および K 濃度は炎光光度計（日立、205D）を用いて測定した。

〔成績〕 Table 4 に示すように、CMX, 125, 250 および 500 mg/kg 皮下投与群の V, U_{Na}V, U_KV および U_{Na}/U_K の値はいずれも対照群との間に有意差はなかつ

Fig. 15 Effect of CMX on isolated guinea-pig atria
CF : contractile force of electrically-driven left atria ; BR :
spontaneous beating rate of right atria

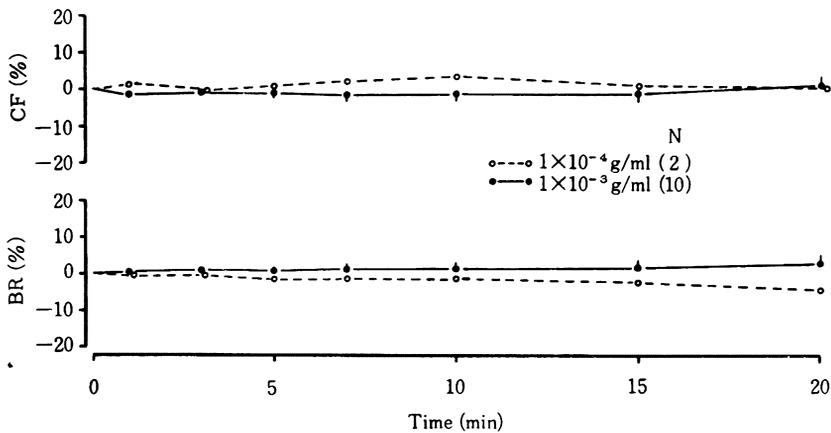


Table 4 Effect of CMX on volume and electrolytes in 5-hr urine of rats

Compound	Dose (mg/kg, s.c.)	No. of rats	B.W. (g)	V	U _{Na} V	U _K V	U _{Na} /U _K
				(ml/5hr/ 100g B.W.)	(ueq/5hr/100 g B.W.)		
Control	...	6	200±7	1.57±0.23	273±44	227±24	1.20±0.15
CMX	125	6	199±4	1.48±0.33	228±49	229±45	0.95±0.07
	250	6	196±4	1.65±0.15	316±39	256±20	1.23±0.12
	500	6	203±4	1.56±0.17	372±37	257±19	1.44±0.10
	1000	6	201±5	2.27±0.31	460±58*	277±25	1.63±0.08*

Each value shows a mean±S.E. *Statistically significant from control at $p < 0.05$

た。1,000 mg/kg 投与群では V および U_KV の値は増加傾向のみであったが、U_{Na}V および U_{Na}/U_K の値は対照群に比して有意に増加した。

5. 消化器および摘出平滑筋

1) マウス小腸炭末輸送

〔方法〕 16時間絶食した体重 24~26 g の雄性マウスを 1 群 10 匹とし、検体を皮下投与 60 分後、10% 炭末懸濁の 5% アラビヤゴム液 0.2 ml/mouse を経口投与した。その 15 分後に頸椎脱臼により殺してただちに開腹し、小腸を摘出し、幽門部から盲腸までの小腸全長と、幽門から炭末輸送先端部までの炭末輸送長を測定し、小腸炭末輸送率を算出した。

〔成績〕 CMX, 250 mg/kg 皮下投与群の平均輸送率は $43.3 \pm 2.0\%$ 、溶媒対照群のそれは $46.8 \pm 2.9\%$ で、両群間に有意差はなかった。

2) 胃液分泌 (SHAY ラット法¹⁰⁾)

〔方法〕 体重 200~230 g の雄性ラットを 1 群 6 匹として用いた。16 時間絶食させたのち、検体を皮下投与し、その 60 分後に Ether 麻酔下に開腹し、幽門部を結紮した。術後 5 時間目に胃を摘出し、胃液の容量、pH および酸度を測定した。

〔成績〕 CMX, 125, 250 および 500 mg/kg 皮下投与群の胃液の容量、pH および酸度は、溶媒対照群のそれらとの間に有意差を認められなかった (Table 5)。

3) ウサギ摘出回腸の自動運動

〔方法〕 体重 2.1~3.4 kg の雄性ウサギ 4 羽を用いた。回腸を摘出し、長さ 1.5~2 cm の回腸切片を 20 ml の Tyrode 液を入れた MAGNUS 管中に懸垂し、空気を通じ、液温を 37°C に保った。標本には 0.5 g の負荷をかけ、自動収縮運動を rotary motion transducer (Harvard Apparatus) を介して recording microdinamometer (Ugo Basile, Model 7050) 上に isotonic に記

Table 5 Effect of CMX on the volume, pH and acidity of gastric juice in rats

Compound	Dose (mg/kg, s.c.)	Volume (ml)	pH	Acidity ($\mu\text{eq/ml}$)
Control	...	4.6 ± 0.4	2.88 ± 0.03	90.5 ± 2.8
CMX	125	6.3 ± 0.8	2.82 ± 0.06	97.8 ± 5.7
	250	5.9 ± 0.6	2.88 ± 0.07	83.7 ± 9.0
	500	5.0 ± 0.6	2.88 ± 0.05	86.2 ± 7.3

録した。標本の自動運動が安定したのち検体溶液0.2 ml を bath 内に適用し、以後運動を15分間観察した。薬物の濃度は bath 内の最終濃度で示した。

〔成績〕 CMX は 10^{-4} g/ml ($n=6$) および 10^{-3} g/ml ($n=6$) の高濃度においても摘出回腸の自動運動の収縮高および頻度に対して無影響であった (Fig 16)。

4) モルモット摘出回腸における鎮痙作用

〔方法〕 体重 310~350 g の雌雄モルモットを5匹用いた。回腸を摘出し、長さ約 1.5 cm の回腸切片における Agonist の収縮反応を5-3) 記載の方法により記録した。Agonist として acetylcholine (2×10^{-8} g/ml), histamine (5×10^{-8} g/ml) および BaCl_2 (1×10^{-4} g/ml) を用いた。それぞれの agonist の収縮反応 (1分間接触) が一定になったのち CMX 溶液0.2 ml を bath 内に適用し、その1分後に再び agonist の反応をしらべ、CMX 投与前後の agonist による収縮高を比較した。

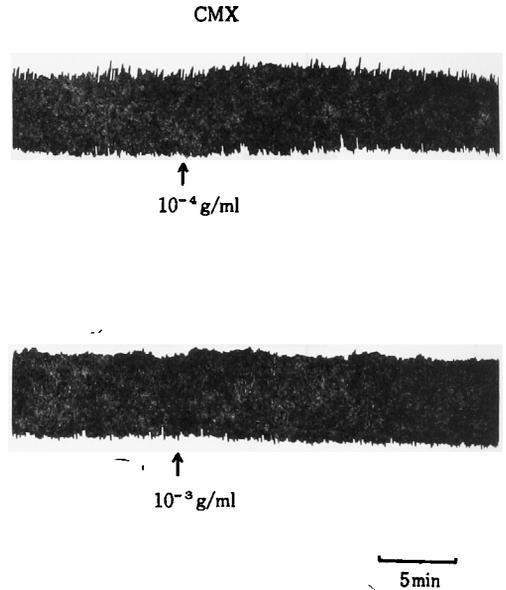
〔成績〕 CMX は 10^{-3} g/ml の高濃度においても acetylcholine, histamine および BaCl_2 の収縮に対して無影響であった (Fig. 17)。

5) ラット摘出子宮

a. 非妊娠ラット子宮

〔方法〕 体重 195~217 g の末経産ラット4匹を用いた。発情間期の子宮を摘出し、その自動運動を 5-3) 記

Fig. 16 Effect of CMX on spontaneous motility of isolated rabbit ileum



載の方法により記録した。ただし bath 内の栄養液として RINGER 液を用いた。標本の自動運動が安定した時点で CMX 溶液0.2 ml を bath 内に添加し、運動を10分間観察した。

〔成績〕 ラット摘出子宮の自動運動に対して、CMX, 10^{-5} および 10^{-4} g/ml の濃度ではほとんど影響をおよぼさなかった。 5×10^{-4} および 10^{-3} g/ml の濃度では、標本により収縮高は種々の程度に抑制され、収縮の頻度も軽度減少した (Fig. 18)。これらの作用は洗浄後ただちに消失した。

b. 妊娠ラット子宮

Fig. 17 Effect of CMX on acetylcholine (ACh)-, histamine (His)- and BaCl_2 -induced contractures in isolated guinea-pig ileum

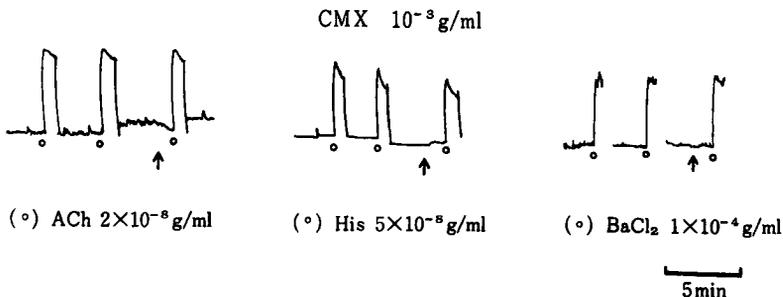
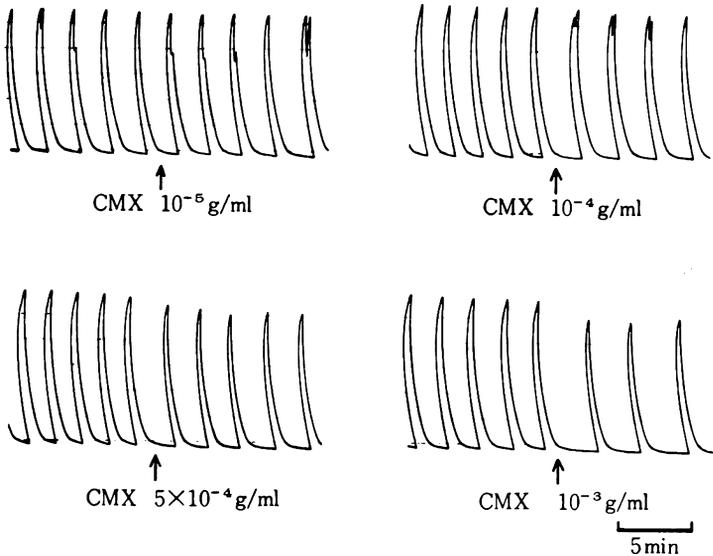


Fig. 18 Effect of CMX on spontaneous motility of isolated virgin rat uterine strips



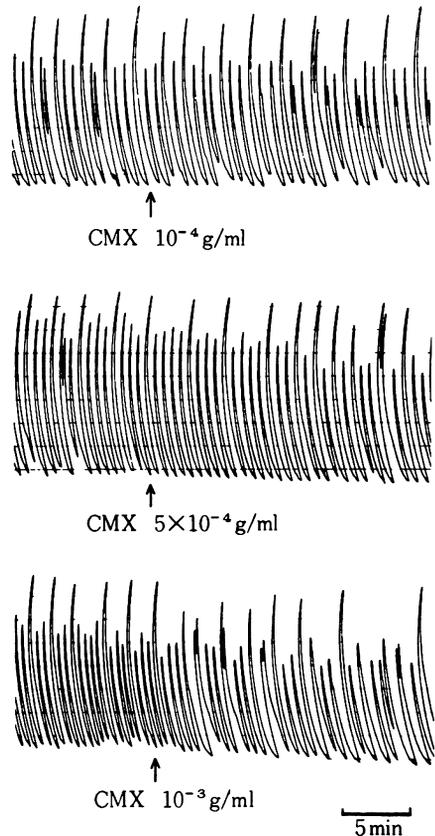
〔方法〕 実験には妊娠後期（17～19日目，体重 331～351 g）のラット 6 匹を用いた。ラットの頭部を叩打後，放血致死させ，ただちに両側の子宮角を摘出し，RINGER 液中で子宮周囲の脂肪組織を取り除き，胎盤附着部の対側を縦切開して母体胎盤から胎仔胎盤を分離除去し，胎仔が入っていない部分を 1.0～1.5 cm 切り取って実験に用いた。標本の自動運動は非妊娠ラット摘出子宮の場合と同一方法で記録した。薬液は bath 内に 0.2 ml 添加し，20 分間観察した。

〔成績〕 妊娠後期ラット摘出子宮の自動運動に対して，CMX， 10^{-4} g/ml ($n=3$) の濃度は無影響であった。 5×10^{-4} g/ml ($n=1$) では振幅抑制の傾向（4.3%）が，また 10^{-3} g/ml ($n=5$) では 5 例中 3 例において振幅，頻度の軽度の抑制作用がみられた（Fig. 19）。しかし，その作用は洗浄により消失した。他の 2 例では無影響であった。

6) 妊娠ラット摘出子宮の Oxytocin 反応に対する作用

〔方法〕 実験には妊娠後期（14～17日目，体重 400～500 g）のラット 4 匹を用い，5-5) b. 記載の方法により子宮標本を作製した。標本は MAGNUS 管中に懸垂し， 37°C に保温した 20 ml の KREBS 液を満し，97% $\text{O}_2 + 3\% \text{CO}_2$ の混合ガスを通じ，1 g の負荷をかけた。標本の張力は isotonic transducer (MEC, ME-4012) を介してペン書き oscillograph (三栄測器, Rectigraph-8K) 上に記録した。Oxytocin (10^{-2} U/ml) は 5 分間作

Fig. 19 Effect of CMX on spontaneous motility of isolated pregnant rat uterine strips



用させ、その反応が一定となったのち CMX を 5 分間作用させ、CMX 投与前後の Oxytocin による収縮反応を比較した。

〔成績〕 CMX, 10^{-4} および 10^{-3} g/ml の濃度 (各々 $n = 2$) では Oxytocin の収縮反応に影響を与えなかった (Fig. 20)。

7) 麻酔ウサギ生体位の子宮、回腸および胃運動

〔方法〕 体重 2.5~3.0 kg の雌性ウサギ 5 羽を Urethane (1.2~1.4 g/kg, s.c.) を用いて麻酔し、腹部を切開し、一侧の子宮腔内および胃に圧測定用の水を満たしたバルーンを挿入した。バルーンの一部を圧 transducer (日本光電, LPU-0.1) に接続し、収縮運動を内圧の変化として polygraph (三栄測器, 142-8) 上に記録した。他方、回腸の運動は TRENDLENBURG 法¹¹⁾により、FD-transducer を介して上記 polygraph 上に記録した。同時に総頸動脈血圧および呼吸運動を 3-2) 記載の方法により記録した。検体は大腿静脈内に投与した。

〔成績〕 CMX, 100 mg/kg ($n = 3$) の静脈内投与では子宮、回腸あるいは胃の運動に変化はみられなかった。250 mg/kg ($n = 3$) に増量すると、子宮の自

Fig. 20 Effect of CMX on oxytocin-induced contractions in isolated pregnant rat uterine strips

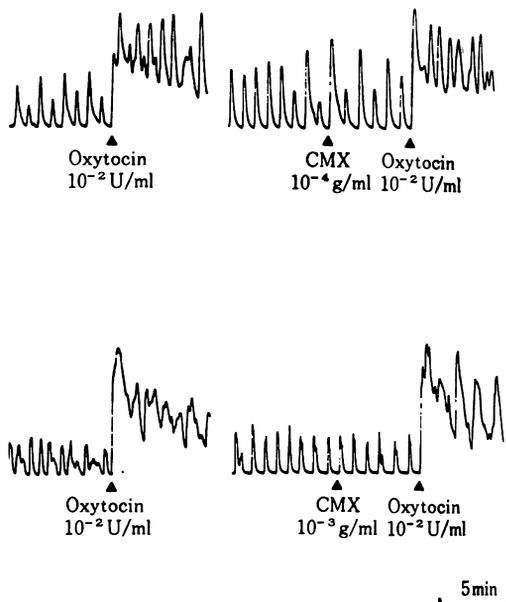


Fig. 21 Effect of CMX (250 mg/kg, i.v.) on the motility of non-pregnant rabbit uterus (UM), ileum (IM) and stomach (GM) *in situ* (a urethane-anesthetized rabbit).

The increases in base and amplitude of the ileal tracing (IM) observed after the drug administration are not the drug's effect but due to spontaneous, periodic movements of the ileum in this preparation.

Resp: respiratory movement; BP: blood pressure of the common carotid artery

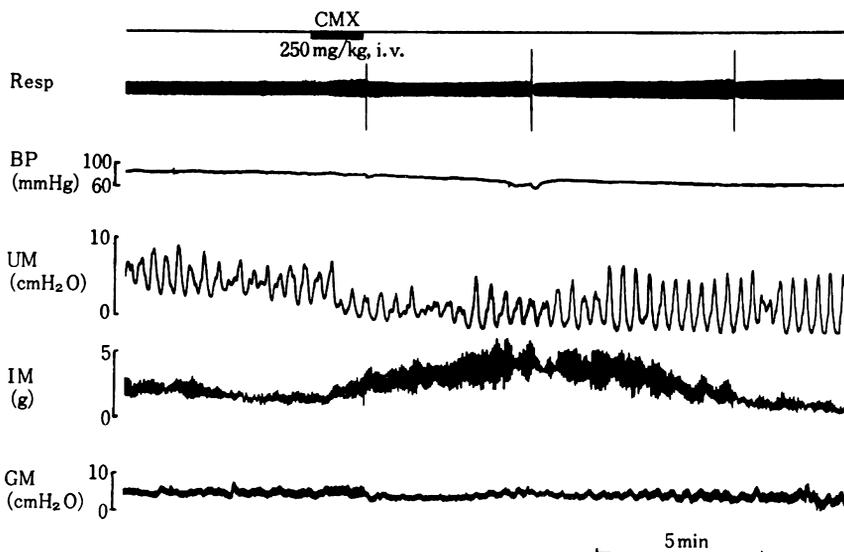
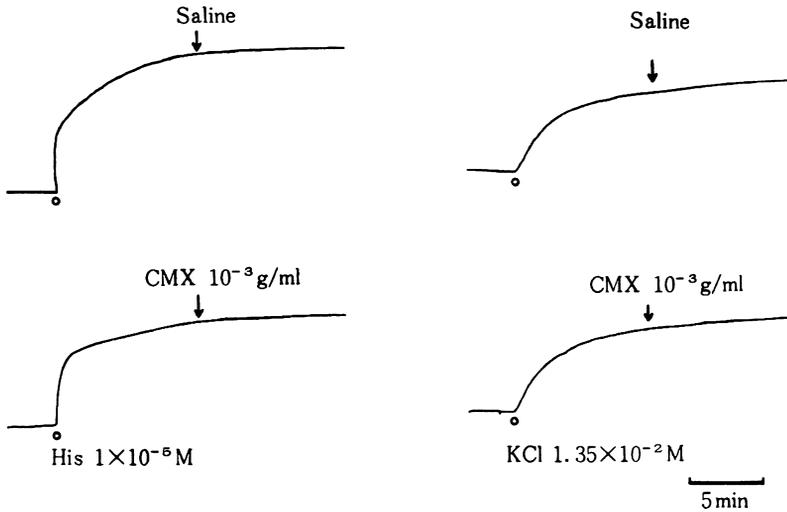


Fig. 22 Effect of CMX on histamine (His)- and potassium (KCl)-induced contractions of isolated guinea-pig trachea



動運動の収縮高の軽度減少および tonus の低下がみられたが、回腸および胃の運動には明らかな影響はみられなかった (Fig. 21)。

8) モルモット摘出気管筋

〔方法〕 体重 300~500 g の雌性モルモット 7 匹を用いた。TAKAGI ら¹²⁾の方法を一部改変して気管の strip-chain 標本作製し、TYRODE 液 20 ml を満たして 37 °C に保温した MAGNUS 管内に懸垂し、空気を通じ、1.0 g の負荷をかけ、その張力を 5-3) 記載の方法により記録した。標本は histamine (10^{-5} M) または K^+ (1.35×10^{-2} M) により収縮させ、適用 10 分後に CMX 溶液 0.2 ml を添加し、その後 10 分間観察した。

〔成績〕 CMX は 10^{-3} g/ml の高濃度においても、Histamine および K^+ 収縮気管筋標本に対して影響を与えなかった (Fig. 22)。

6. 抗炎症作用

〔方法〕 WINTER ら¹³⁾の方法に準じて試験した。体重 180~210 g の雄性ラットを 1 群 6 匹とし、右側後肢足趾部までの容積を測定後、CMX を皮下投与し、さらに 5 ml/rat の水を経口負荷した。その 60 分後に 1% carrageenin 生理食塩水懸濁液 0.05 ml を右足裏皮下に注射し、3 時間後再び右側後肢足趾部容積を測定し、対照群の浮腫容積と比較して抑制率を算出した。

〔成績〕 CMX, 250 mg/kg の皮下投与は carrageenin 浮腫を有意に抑制しなかった。対照薬として用いた Phenylbutazone 25 mg/kg 経口投与群では有意な抑制

(31.0%, $P < 0.05$) がみられた。

7. 局所麻酔作用

〔方法〕 体重 2.5~2.8 kg の雄性ウサギを 1 群 3 羽として用いた。ウサギの眼瞼内に 0.5 ml の薬液を入れ、15 分毎に 120 分にわたって 4 注射針のマンドリン線で角膜を毎回 6 回刺激し、角膜反射の有無によって表面麻酔作用の有無を判定した。

〔成績〕 CMX の 20% 溶液では局所麻酔作用は全く認められなかった。陽性対照薬の Lidocaine は 1.0% 溶液で投与 15 分後に 100%, 30~45 分後まで 50% 以上角膜反射を抑制した。

考 察

CMX は臨床的使用方法が静脈内または筋肉内投与であることを想定して、ネコ、イヌあるいはウサギを用いて中枢、体性神経、自律神経、呼吸、循環系あるいは消化器、子宮運動に対する CMX の薬理作用を静脈内投与により検討した。他方、マウスおよびラットを用いた実験では本薬物が皮下投与により速やかに血中に移行することに加えて実験手技上の簡便さも考慮して皮下投与により検討した。ちなみに、本実験において標準用量として用いた 250 mg/kg (1 日の臨床推定用量の 12.5 倍量) をマウスおよびラットに投与した時の血漿中濃度 (μ g/ml, 3 例の平均値 \pm S.D.) を示せば、皮下投与ではそれぞれ 5 分後 211 ± 35 および 191 ± 50 , 15 分後 249 ± 52 および 205 ± 30 , 30 分後 177 ± 12 および 207 ± 17 であり、

静脈内投与ではそれぞれ5分後 440 ± 80 および 498 ± 67 、15分後 243 ± 105 および 289 ± 3 、30分後 75 ± 17 および 191 ± 47 であり、本薬物は皮下投与により速やかに血中へ移行する。

今回の検討用量では、既知の多くのCephalosporin系抗生物質と同様、CMXは中枢神経、体性神経系あるいは自律神経系に対して何らの薬理作用も示さなかった。

呼吸、循環器系に対する作用として、麻酔ネコに本薬物の50~500 mg/kgを急速に静脈内投与しても一過性、軽度の血圧下降とそれに伴う反射性と思われる心拍数の増加および呼吸運動の振幅増大、また、麻酔イヌにおいても250 mg/kgの静脈内急速投与で一過性、軽度の血圧下降とともに大腿動脈および椎骨動脈の血流量増加がみられたにすぎない。麻酔動物の大腿動脈血流量は該動脈内にCMXを直接、急速に投与すると一過性に増加した。したがって、CMXの急速静脈内投与時にみられた一過性の血圧下降は末梢血管の拡張作用によるものであろう。大量急速投与時においても麻酔動物の心拍数は減少せず、末梢血流量は増加し、モルモットの摘出右心房の自然拍動数および左心房の電気駆動による心筋収縮力に対して 10^{-3} g/mlの高濃度においても無影響であったので、心臓に対する直接の抑制作用はないといえよう。

ラットにCMX, 1,000 mg/kgを皮下投与すると尿量の増加傾向と Na^+ 排泄量の有意な増加が認められた。これらの増加は、本実験に用いたCMXがNa塩のため、そのNaに起因するものと考えられる。

消化器、平滑筋に関する実験系では、CMXの高用量において、ラット摘出子宮の自動運動抑制(5×10^{-4} ~ 10^{-3} g/ml)およびウサギ生体子宮の自動運動抑制(250 mg/kg, i.v.)がみられたのみで、摘出子宮のOxytocin収縮に対しては上記の濃度においても無影響であった。また、マウスの炭末輸送能、SHAYラットの胃液分泌にも無影響であった。

その他、CMXには抗炎症作用あるいは局所麻酔作用は認められなかった。

文 献

- OCHIAI, M.; O. AKI, A. MORIMOTO, T. OKADA & Y. MATSUSHITA: New cephalosporin derivatives with high antibacterial activities. Chem. Pharm. Bull. 25: 3115~3117, 1977
- 土屋皖司, 近藤正熙, 木田 誠, 中尾雅文, 岩日朋幸, 西 武, 野路弓子, 武内真理子, 野崎幸正: Cefmenoxime (SCE-1365), 新広域 Cephalosporin の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について. Chemotherapy 29(S-1): 96~158, 1981
- IRWIN, S.: Comparative observational assessment: Ia. A systemic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. Psychopharmacologia 13: 222~257, 1968
- SWINYARD, E. A.; W. C. BROWN & L. S. GOODMAN: Comparative assays of antiepileptic drugs in mice and rats. J. Pharmacol. Exp. Ther. 106: 319~330, 1952
- KOSTER, R.; M. ANDERSON & E. J. BEER: Acetic acid for analgesic screening. Fed. Proc. 18: 412, 1959
- WINDER, C. V.; J. WAX, L. SCOTTI, R. A. SHERRER, E. M. JONES & F. W. SHORT: Anti-inflammatory, antipyretic and antinociceptive properties of N-(2,3-xylyl) anthranilic acid (mefenamic acid). J. Pharmacol. Exp. Ther. 138: 405~413, 1962
- SNIDER, R. S. & W. T. NIEMER: A stereotaxic atlas of the cat brain. (The University of Chicago Press) 1964
- JASPER, H. H. & C. AJMONE-MARSAN: A stereotaxic atlas of diencephalon of cat. (The National Research Council of Canada, Ottawa) 1954
- LIPSCHITZ, W. L.; Z. HADIDIAN & A. KERPSGAR: Bioassay of diuretics. J. Pharmacol. Exp. Ther. 79: 97~110, 1943
- SHAY, H.; S. A. KAMEROV, S. S. FELES, D. MERANGE, M. GRUENSTEIN & H. SIPLER: A simple method for uniform production of gastric ulceration in the rat. Gastroenterology 5: 43~61, 1945
- TRENDELENBURG, P.: Eine neue Methode zur Resistrierung der Darmtätigkeit. Z. Biol. 61: 67~72, 1913
- TAKAGI, K.; I. TAKAYANAGI & K. FUJIE: Chemicopharmacological studies on spasmodic action. XV. Nonspecific antispasmodic action on tracheal muscle. Chem. Pharm. Bull. 6: 716~720, 1958
- WINTER, C. A.; E. A. RISLEY & G. W. NUSS: Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111: 544~547, 1962

GENERAL PHARMACOLOGY OF CEFMENOXIME (SCE-1365), A NEW SEMISYNTHETIC CEPHALOSPORIN ANTIBIOTIC

GO KITO, MASARU SHIDA and KENZO KIKUCHI

Medicinal Research Laboratories, Central Research Division,
Takeda Chemical Industries, Ltd.

The general pharmacological studies on cefmenoxime (CMX, SCE-1365) produced the following results.

The agent had no muscle-relaxant, anticonvulsive, hypnosis-potentiating, analgesic, hypothermic, antipyretic, diuretic or antidiuretic, intestinal motility- or gastric secretion-disturbing or anti-inflammatory activity in mice or rats at a subcutaneous dose of 250 mg/kg. Nor was there any effects on the spinal reflex or neuromuscular transmission in anesthetized cats at an intravenous dose of 250 mg/kg, on the electroencephalogram in unanesthetized, paralyzed cats at an intravenous dose of 250 or 500 mg/kg, or on the electroencephalogram or behavior in conscious, unrestrained cats at a subcutaneous dose of 250 mg/kg. Cefmenoxime at a subcutaneous dose of 1,000 mg/kg but not 500 mg/kg significantly increased urinary sodium excretion with a tendency of increasing urine volume in rats, probably because of its sodium salt. The blood pressure of anesthetized cats was transiently decreased by rapid intravenous injections of 50 mg/kg or higher, with a slight increase in the heart rate and amplitude of respiratory movements. The blood flow of the vertebral and femoral arteries in anesthetized dogs was transiently increased by a rapid intravenous injection of 250 mg/kg, with a slight and transient fall in blood pressure. Blood pressure response to norepinephrine, isoproterenol, acetylcholine, histamine or carotid artery occlusion, or nictitating membrane contraction evoked by electrical stimulation of the preganglionic fibers of the cervical sympathetic nerve in anesthetized cats was not affected by cefmenoxime in an intravenous dose of 200 mg/kg. In *in vitro* experiments, no effect on guinea-pig atria or various smooth muscle preparations, except rat uterine preparations, was found even in a high concentration of 10^{-3} g/ml; in both virgin and pregnant rat uterine preparations, the height and frequency of spontaneous contractions were slightly inhibited by cefmenoxime in concentrations of 5×10^{-4} g/ml and higher. No spasmolytic activity against acetylcholine-, histamine- or BaCl_2 -induced spasm was found at a concentration of 10^{-3} g/ml of cefmenoxime.

In conclusion, these results suggest that cefmenoxime does not cause any untoward effects on the central nervous, autonomic nervous, cardiovascular, gastrointestinal, analgesic-antiphlogistic or diuretic mechanism at its estimated clinical dose (1,000 mg/man per day).