

Cefuroxime axetil (CXM-AX) の一般薬理試験

成田 聡・崎浜 明子・常盤 早苗・垣内美佐子・木村めぐみ

株式会社野村生物科学研究所

年光 芳信・藤原 肇・工藤眞理子・西村 一

新日本実業株式会社東京研究所

新規 Cephalosporin 系抗生物質, Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) の一般薬理作用を検討し, 以下の結果を得た。

CXM-AX の経口投与は 500~2,000 mg/kg の用量で, マウスあるいはラットの一般症状, 自発運動量, 協調運動, 痛覚反応, barbital 睡眠, 電撃および薬物誘発痙攣, 体温, 条件回避行動に影響を与えなかった。10~100 mg/kg の用量でウサギ脳波に作用せず, 300~1,000 mg/kg の用量でネコ脊髄反射に影響を与えなかった。イヌの呼吸, 血圧, 心拍数, 心電図に対する作用は, 経口投与の場合, 100~1,000 mg/kg の用量で認められず, 摘出心房に対する作用も 10^{-4} g/ml の濃度で認められなかったが, 動脈内に投与すると 10 mg/shot 以上の用量で後肢血流量が増加した。イヌ血圧反応, ネコ瞬膜収縮は, 100~1,000 mg/kg の用量で CXM-AX の影響を受けなかった。CXM-AX は 10^{-4} g/ml の濃度でウサギの摘出回腸, モルモットの摘出回腸, 気管, 輸精管の自動運動あるいは薬物収縮に作用しなかったが, ラットの摘出子宮, モルモットの摘出血管で軽度の薬物収縮の抑制が観察された。生体位のラット子宮運動に対する作用は 500~2,000 mg/kg の用量で認められなかった。CXM-AX, 2,000 mg/kg の経口投与によりマウスの消化管輸送能の亢進が観察されたが, 麻酔ウサギの胃腸管運動に対する作用は認められなかった。CXM-AX, 1,000 mg/kg の十二指腸内投与によりラットの胃液分泌量が減少した。また, 250 mg/kg 以上の経口投与によりラットの尿中 Na^+ 排泄量が, 500 mg/kg 以上では尿量の減少が認められた。CXM-AX には局所麻酔作用, 局所刺激作用, 神経筋接合部に対する作用, 抗炎症作用は認められなかった。以上のごとく CXM-AX は中枢神経系に対する作用を持たず, 循環器系, 末梢神経あるいは臓器平滑筋に対する影響発現には大量を必要とした。

Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) は英国 Glaxo 社において開発された経口用 Cephalosporin 系抗生物質で, Cefuroxime の 1-acetoxyethyl ester 体である。CXM-AX は腸管粘膜からの吸収過程で脱エステル化され, 体内には Cefuroxime として吸収されて抗菌作用を発揮する。Cefuroxime はグラム陰性菌に対する抗菌力が特に優れ, また β -lactamase に対する抵抗性が強いという特徴を有している¹⁻⁴⁾。

今回著者らは, CXM-AX の一般薬理作用を Cephalixin および Cefuroxime と比較検討したので報告する。なお, 本試験は 1983 年 1 月~昭和 1984 年 5 月に実施したものである。

I. 実験材料

1. 動物

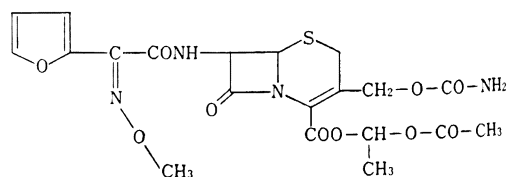
ICR 系雌雄マウス (20~35 g), Sprague-Dawley 系雌雄ラット (110~360 g), Hartley 系雌雄モルモット (260~430 g), New Zealand White 種雌雄ウサギ (2.3

~3.1 kg), 雌雄ネコ (2.1~3.5 kg) および雄性ビーグル犬 (9.0~12.5 kg) を使用した。なお, 経口および十二指腸内投与実験においては, 18~24 hr 絶餌後実験に供した。

2. 薬物

CXM-AX は白色~淡黄色の結晶性の粉末で, methanol, aceton にやや溶け易く, 95% ethanol に溶けにくく, 水にはほとんど不溶, 分子量 510.47 の化合物で構造式は Fig. 1 に示すごとくである。

Fig. 1 Chemical structure of CXM-AX



経口投与、十二指腸内投与および点眼実験において、CXM-AX および Cephalexin (以下 CEX と略) は 1% carboxymethylcellulose sodium (以下 CMC と略) 液に懸濁した。動脈内投与実験において CXM-AX は 50% dimethylformamide (以下 DMF と略) に溶解し、CEX は少量の 1N 塩酸を加えて生理食塩液 (以下 dil-HCl と略) に溶解した。また *in vitro* の実験において CXM-AX は 80% ethanol-生理食塩液に溶解し、CEX および Sodium cefuroxime (以下 CXM と略) は、栄養液に溶解して用いた。

その他の実験に使用した主な薬物は以下のごとくである。

Acetylcholine chloride (和光純薬), *l*-adrenaline bitartrate (SIGMA), bemegride (メチバル®、吉富製薬), carrageenin (SIGMA), α -chloralose (東京化成), hexobarbital sodium (チクロバン®、帝国化学産業), histamine dihydrochloride (和光純薬), *l*-noradrenaline bitartrate (和光純薬), oxytocin (SIGMA), pentobarbital sodium (ネプタール®、アポット), pentylenetetrazole (SIGMA), urethane (和光純薬、東京化成), 乾燥酵母 (オリエンタル酵母)。

栄養液は以下の組成 (mM) のものを用いた。

Modified Krebs' 液:

NaCl; 118.0, KCl; 4.0, CaCl₂; 2.5, MgCl₂; 1.5, NaH₂PO₄; 1.2, NaHCO₃; 25.0, glucose; 5.6

Locke 液:

NaCl; 154.0, KCl; 5.6, CaCl₂; 2.2, NaHCO₃; 2.4, glucose; 5.6

Modified Locke 液(I):

NaCl; 154.0, KCl; 5.6, CaCl₂; 0.5, MgCl₂; 1.2, NaHCO₃; 2.4, glucose; 5.6

Modified Locke 液(II):

NaCl; 154.0, KCl; 5.6, CaCl₂; 4.2, NaHCO₃; 2.4, glucose; 5.6

II. 実験方法

1. 中枢神経系に対する作用

(1) 一般症状

1) マウス

体重 20~27 g のマウスを 1 群雌雄各 5 匹とした。CXM-AX あるいは CEX を経口投与し、24 hr 後まで経時的に一般症状を Irwin⁹⁾ の多次元観察法に準じて観察採点した。

2) ラット

体重 150~180 g のラットを 1 群雌雄各 5 匹とし、(1)-1) と同様一般症状を観察採点した。

(2) 自発運動量

体重 21~31 g の雄マウスを 1 群 15 匹とし、3 匹のマウスでの運動量の総和を 1 例として、1 群につき 5 例の実験を行った。

CXM-AX あるいは CEX を経口投与し、自発運動量測定装置 (Automex, colombus instruments) を用い、15 min 毎の自発運動量を 6 hr 後まで測定した。

(3) 筋統御系

1) 懸垂法

体重 21~24 g の雄マウスを 1 群 5 匹とした。机面上 30 cm の高さに水平に張った金属線にマウスの前肢をかけさせ、後肢を金属線にかけるまでの時間を測定した。CXM-AX あるいは CEX を経口投与し、0.5, 1, 2, 4 および 6 hr 後に試験を行った。

2) 回転棒法

体重 23~27 g の雄マウスを 1 群 5 匹とした。毎分 10 回転するローターロッド (夏目, KN-75) 上にマウスを乗せ、落下するまでの時間を測定した。CXM-AX あるいは CEX を経口投与し、0.5, 1, 2, 4 および 6 hr 後に試験を行った。

3) 傾斜板法

体重 22~27 g の雄マウスを 1 群 5 匹とした。1 min 間に 90° 傾斜する平滑な樹脂板上にマウスを乗せ、滑り落ちた角度を測定した。CXM-AX あるいは CEX を経口投与し、0.5, 1, 2, 4 および 6 hr 後に試験を行った。

(4) 鎮痛作用

1) 圧刺激法

体重 150~180 g の雄ラットを 1 群 8 匹とした。CXM-AX あるいは CEX を経口投与し、1 hr 後に圧刺激装置 (Ugo Basile) を用いてラット後肢に圧を加え、仮性疼痛反応を指標として痛覚閾値圧を測定した。

2) 酢酸 writhing 法

体重 27~35 g の雄マウスを 1 群 8~9 匹とした。CXM-AX あるいは CEX を経口投与し、1 hr 後に 0.6% 酢酸水溶液 (0.1 ml/10 g, b. w.) を腹腔内投与した。投与後 20 min 間に発現した writhing 数を測定した。

(5) 睡眠増強作用

体重 110~130 g の雌雄ラットを 1 群 8 匹とした。CXM-AX あるいは CEX を経口投与し、1 hr 後に hexobarbital sodium (90 mg/kg) を腹腔内に投与し、正反射の消失を指標に睡眠時間を測定した。

(6) 抗痙攣作用

1) 最大電撃痙攣

体重 24~28 g の雄マウスを 1 群 8 匹とした。CXM-AX あるいは CEX を経口投与し、1 hr 後に電撃装置 (ECT UNIT, Ugo Basile) を用い、耳介電極を介して

通電し、痙攣の発現および死亡の状況を観察した。

2) Pentetrazole 痙攣

体重 24~29 g の雄マウスを 1 群 8 匹とした。CXM-AX あるいは CEX を経口投与し、1 hr 後に pentetrazole (150 mg/kg) を皮下投与して、痙攣の発現および死亡の状況を観察した。

3) Bemegride 痙攣

体重 25~29 g の雄マウスを 1 群 8 匹とした。CXM-AX あるいは CEX を経口投与し、1 hr 後に bemegride (40 mg/kg) を皮下投与して、痙攣の発現および死亡の状況を観察した。

(7) 体温

1) 正常体温

体重 140~170 g の雄ラットを 1 群 8 匹とし、体温の安定している動物を選んで実験に用いた。CXM-AX あるいは CEX を経口投与し、1, 2, 3, 4, 5 および 6 hr 後にサーミスタ温度計 (Lsithermo, 成和 ME) を用い直腸体温を測定した。

2) 解熱

体重 150~190 g の雄ラットを 1 群 8 匹とした。被検薬投与の 16 hr 前に 15% 乾燥酵母液 (1 ml/100 g, b. w.) を皮下投与して体温が 0.8°C 以上上昇し、かつ体温の安定している動物を選んで実験に用いた。CXM-AX あるいは CEX を経口投与し、1, 2, 3, 4, 5 および 6 hr 後に (7)-1) と同様にして体温を測定した。

(8) 条件回避

体重 120~240 g の雄ラットを 1 群 8 匹とした。シャトルボックス (夏目, KN-81 E) を用いて訓練し、条件回避を学習し、回避率が 90% を越える動物を選んで用いた。設定条件は、13 sec の潜時ののち条件刺激として 5 sec 間の音刺激を与え、その 2 sec 後に 5 sec 間の電撃を加えることとした。

CXM-AX あるいは CEX を経口投与し、投与 1 hr 後から 30 min 間の回避行動を記録した。

(9) 脳波

雄ウサギを無麻酔下に東大式脳定位固定装置に腹位に固定し、直径 0.25 mm の絶縁ステンレス製の双極電極を GANGLOFF and MONNIER⁶⁾ および SAWYER et al.⁷⁾ の map を基準として、皮質 3ヶ所 (前頭部, 側頭部および後頭部) ならびに皮質下 4ヶ所 (扁桃核, 視床下部, 背側海馬および中脳網様体) の各部位に慢性的に植込み、手術後 2 週間以上経て全身状態の回復するのを待ち、実験に供した。脳内各部位の電気活動は上記の電極よりペン書脳波計 (日本光電, EEG-4113) に導き、毎秒 1.5 cm の速度で記録した。音刺激は音刺激装置 (日本光電, SSS-1101) を用い、1,000 Hz, 5 sec の条件で行った。

CXM-AX あるいは CEX を経口投与し、自発脳波および脳波覚醒反応に対する作用を 2.5 hr 後まで検討した。

(10) 脊髄反射

体重 2.1~3.5 kg のネコを雌雄の別なく用い、ether 麻酔下において頸髓 (C₆~C₁ 間) で切断して人工呼吸を施し、常法に従って脊髄を露出し、銀・塩化銀電極にて単・多シナプス反射電位 (MSR, PSR) を前根 (L₇ または S₁) より、後根反射電位 (DRR) を後根 (L₇ または S₁) の filament より導出し、ブラウン管オシロスコープ (日本光電, VC-10) に掃引してポラロイド写真に記録した。刺激は電気刺激装置 (MEC, ME-6022) で、0.2 Hz, 0.2 msec, 3 V の矩形波電気刺激を脛骨神経の中樞端に与えた。刺激側の大腿神経、皮膚神経、腓骨神経、腓腹神経枝などを切断し、反対側の坐骨神経も切断した。記録および刺激部位を流動パラフィンブロックとし、サーミスタ温度調節装置により 37±0.2°C を保った。なお、CXM-AX あるいは CEX は、あらかじめ胃内に挿入したゾンデを通して経口投与し、2.5 hr 後まで反射電位を記録した。

2. 呼吸・循環器系に対する作用

(1) 呼吸, 血圧, 心拍数, 血流量および心電図

体重 9.5~12.5 kg の雄イヌを用いて、urethane (200~250 mg/kg, i. v., 600 mg/kg, s. c.) および a-chloralose (90~115 mg/kg, i. v.) 麻酔下に、気管カニューレ、血圧測定用カニューレ (左大腿動脈) を挿入固定し、右大腿動脈に血流計プローブを装着した。血圧は圧トランスデューサー (日本光電, MPU-0.5) を介し、呼吸はサーミスタ呼吸ピックアップ (日本光電, TR-612 T) を介し、大腿動脈血流量は電磁血流計 (日本光電, MF-27) を用いポリグラフ (日本光電, RM-85) 上に記録した。第 II 誘導により心電図を導出し、ハートモニター (日本光電, OEC-3200) 上にモニターするとともにポリグラフ上に記録し、心拍数は心電図により駆動した心拍計を介しポリグラフ上に記録した。CXM-AX あるいは CEX は、あらかじめ胃内に挿入したゾンデを通して経口投与し、1 hr 後まで各反応を記録した。

(2) 後肢血流量

体重 9.0~10.0 kg の雄イヌを用いて、urethane (200~250 mg/kg, i. v., 600 mg/kg, s. c.) および a-chloralose (90~115 mg/kg, i. v.) 麻酔下に、気管カニューレ、血圧測定用カニューレ (左大腿動脈) を挿入固定し、右大腿動脈に血流計プローブを装着するとともに、動脈筋枝に被検薬投与用カニューレを挿入固定した。2-(1) と同様に呼吸, 血圧, 心拍数および血流量を記録し、CXM-AX あるいは CEX をカニューレを介して投与し、その影響を検討した。薬物は約 30 sec 間で投与

した。

(3) 摘出心房

体重 270~400 g の雌モルモットを殴打放血致死させ、直ちに心臓を摘出し心房標本を作製した。95% O₂+5% CO₂ 混合ガスを通気した約 30°C の Krebs' 液中に懸垂し、その自動拍動を FD ピックアップ (日本光電, TB-611 T) を介し等尺性に記録するとともに拍動数をタコメーターを介して記録した。Acetylcholine (2×10⁻⁷ M) あるいは adrenaline (10⁻⁷ M) による心房の反応に対する作用は CXM-AX, CEX あるいは CXM を前処置して検討した。

3. 自律神経系に対する作用

(1) 血圧反応

体重 9.0~11.5 kg の雄イスを用いて、urethane (200~350 mg/kg, i. v., 600 mg/kg, s. c.) および α-chloralose (90~160 mg/kg, i. v.) 麻酔下に、気管カニューレ、血圧測定用カニューレを挿入固定した。前腕機側皮静脈に薬物投与用カニューレを挿入固定した。2-(1) と同様に血圧および心拍数を記録し、acetylcholine (1 μg/kg), adrenaline (2.5 μg/kg), noradrenaline (2.5 μg/kg) および histamine (5 μg/kg) の静脈内投与ならびに両側総頸動脈閉塞による血圧反応に対する CXM-AX あるいは CEX の経口投与による影響を検討した。

(2) 瞬膜収縮

体重 3.0~3.5 kg のネコを雌雄の別なく用いた。Urethane (400~500 mg/kg, i. p., 200 mg/kg, s. c.) および α-chloralose (45 mg/kg, i. p.) 麻酔下に、気管カニューレ、血圧測定用カニューレを挿入固定し、頸部交感神経を露出、切断し、その節前線維に刺激電極を装着した。電気刺激装置 (日本光電, SEN-7103) を用い、矩形波電気刺激 (10 Hz, 1 msec, 7~10 V) を 5 sec 間与えた時の瞬膜収縮を、FD ピックアップ (日本光電, SB-612 T) を介してポリグラフ上に記録した。また、2-(1) と同様に呼吸、血圧および心拍数も同時に記録した。CXM-AX あるいは CEX を経口投与し、各反応に対する作用を投与 1 hr 後まで検討した。

4. 平滑筋に対する作用

(1) 摘出子宮

体重 170~250 g の発情間期、発情期および妊娠後期 (17~19 日目) のラットを用いた。

1) 自動運動に対する作用

ラットを殴打放血致死後、子宮を摘出し、栄養液中で長さ約 20 mm の子宮片標本を作製した。標本を O₂ ガスを通気した約 37°C の栄養液中に懸垂し、1 g の負荷を与え、その発生張力を変位トランスデューサー (日本光電, TD 112 S) を介して直流記録計 (日立, 056,

561) 上に記録した。

栄養液は、発情間期子宮標本では Locke 液、発情期および妊娠子宮標本では Modified Locke 液(Ⅱ)とした。

2) Acetylcholine 誘発収縮に対する作用

栄養液として Modified Locke 液(Ⅰ)を用い、4-(1)-1) と同様に記録し、acetylcholine による収縮反応に対する作用を、CXM-AX, CEX あるいは CXM を前処置して検討した。Acetylcholine 濃度は、発情間期および発情期子宮標本では 3×10⁻⁶ M, 妊娠子宮標本では 2×10⁻⁶ M とした。

3) Oxytocin 誘発収縮に対する作用

栄養液として Modified Locke 液(Ⅰ)を用い、4-(1)-1) と同様に記録し、oxytocin による収縮反応に対する作用を、CXM-AX, CEX あるいは CXM を前処置して検討した。Oxytocin 濃度は、発情間期および発情期子宮標本では 10⁻³ IU/ml, 妊娠子宮標本では 5×10⁻⁴ IU/ml とした。

(2) 摘出回腸

1) ウサギ摘出回腸

体重 2.3~3.0 kg の雄ウサギを殴打放血致死後、幅約 5 mm, 長さ約 15 mm の条片標本を作製した。標本を 95% O₂+5% CO₂ 混合ガスを通気した約 37°C の Krebs' 液中に懸垂し、4-(1)-1) と同様に自動運動を記録した。

2) モルモット摘出回腸

体重 290~400 g の雌モルモットを殴打放血致死後、長さ約 15 mm の回腸片標本を作製した。標本を 95% O₂+5% CO₂ 混合ガスを通気した約 30°C の Krebs' 液中に懸垂し、4-(1)-1) と同様に発生張力を記録した。Acetylcholine (3×10⁻⁸ M) あるいは histamine (10⁻⁷ M) による収縮反応に対する作用を、CXM-AX, CEX あるいは CXM を前処置して検討した。

(3) 摘出気管

体重 270~390 g の雌モルモットを殴打放血致死後、気管の鎖状標本を作製した。標本は 95% O₂+5% CO₂ 混合ガスを通気した約 37°C の Krebs' 液中に懸垂し、4-(1)-1) と同様に発生張力を記録した。Histamine (3×10⁻⁶ M) による収縮反応に対する作用は、CXM-AX, CEX あるいは CXM を前処置して検討した。

(4) 摘出輸精管

体重 330~430 g の雄モルモットを殴打放血致死後、長さ約 20 mm の筒状標本を作製した。標本は 95% O₂+5% CO₂ 混合ガスを通気した約 37°C の Krebs' 液中に懸垂し、4-(1)-1) と同様に発生張力を記録した。Noradrenaline (2×10⁻⁵ M) による収縮反応に対す

る作用を、CXM-AX, CEX あるいは CXM を前処置して検討した。

(5) 摘出血管

体重 260~400 g の雌モルモットを殴打放血致死後、胸部下行大動脈を摘出し、幅約 2 mm、長さ約 15 mm の螺旋条片標本を作製した。標本は 95% O₂+5% CO₂ 混合ガスを通気した約 37°C の Krebs' 液中に懸垂し、4-(1)-1) と同様にして発生張力を記録した。K⁺ (30 mM), Ba²⁺ (2 mM) あるいは noradrenaline (10⁻⁶ M) による収縮反応に対する作用を、CXM-AX, CEX あるいは CXM を前処置して検討した。

(6) 生体位子宮運動

非妊娠(発情間期)および妊娠中期(13~15日目)のラットを用いた。Pentobarbital sodium (35 mg/kg, s. c.) 麻酔下に背位に固定し、非妊娠子宮の実験では、子宮頸部よりオープンエンドカニューールを挿入し、妊娠子宮の実験では子宮体部にバルーンを挿入し、それぞれ圧トランスデューサー(ステッサム, P 236 D)を介してその自動運動を記録計(日本光電, RJG 4004)上に記録した。CXM-AX および CEX は経口投与した。

(7) 生体位胃および回腸運動

体重 2.5~3.0 kg の雌ウサギを pentobarbital sodium (20~25 mg/kg, s. c., 15~25 mg/kg, i. v.) 麻酔下に背位に固定した。胃内にバルーンを挿入し圧トランスデューサーを介し、また回腸に絹糸をかけて軽く吊上げ FD ビックアップを介して、それぞれの自動運動を同時に記録した。CXM-AX および CEX は十二指腸内に投与した。

(8) 消化管輸送能

体重 21~27 g の雄マウスを 1 群 8 匹とした。CXM-AX あるいは CEX を経口投与し、1 hr 後に炭末液(0.2 ml)を経口投与した。その 30 min 後に頸椎脱臼によりマウスを殺し、全小腸を摘出して、その全長および炭末移動距離を測定した。

5. その他

(1) 局所麻酔

正常な瞬目反射を示す体重 2.4~2.5 kg の雄ウサギ 5 匹を実験に用いた。CXM-AX あるいは CEX を点眼し、点眼後 10, 20, 30, 40, 50 および 60 min に刺激毛を用い 1 g の強さで各 5 回角膜刺激を行い、瞬目反射の有無を観察した。

(2) 局所刺激

体重 2.3~2.8 kg の雄ウサギを 1 群 5 匹とした。CXM-AX あるいは CEX を点眼し、点眼後 0.5, 1, 2, 4, 6 および 24 hr に DRAIZE et al.⁵⁾の方法に準じて眼検査を行った。

(3) 胃液分泌および胃粘膜

体重 140~170 g の雄ラットを 1 群 8 匹とした。Ether 軽麻酔下に胃幽門部を結紮し、CXM-AX あるいは CEX を十二指腸内投与した。直ちに開腹部を縫合し、絶餌絶水下に於て、4 hr 後にラットを殺して胃を摘出し、貯留した胃液量を測定するとともに、実体顕微鏡下に胃粘膜を観察した。

(4) 神経筋接合部

体重 260~390 g の雌モルモットを殴打放血致死後、横隔膜神経筋標本を作製した。標本を 95% O₂+5% CO₂ 混合ガスを通気した約 37°C の Krebs' 液中に懸垂し、筋および神経刺激による筋攣縮を FD ビックアップ(日本光電, TB-611 T)を介してポリグラフ(日本光電, RM-6000)上に記録した。電気刺激は電気刺激装置(日本光電, SEN-7103)を用い、神経刺激ではパルス幅 1 msec、筋刺激ではパルス幅 10 msec とし、強度は安定した反応の得られる強度とした。

(5) 抗炎症作用

体重 120~140 g の雄ラットを 1 群 8 匹とした。起炎剤として 1% carrageenin 液(0.1 ml)を足蹠皮下に投与した。投与 1 および 3 hr 後に浮腫計(夏目, KN-357)を用いて足容積を測定し、起炎剤投与前の値とから浮腫率を求めた。CXM-AX あるいは CEX は起炎剤投与直前に経口投与した。

(6) 尿排泄

体重 135~165 g の雄ラットを 1 群 11 匹とした。CXM-AX あるいは CEX を経口投与後代謝ケージに 1 匹ずつ入れ、0~6 hr および 6~24 hr の尿量を測定した。また、尿中の Na⁺ および K⁺ 量は炎光光度計(島津, M-1)で、Cl⁻ 量はクロライドカウンター(平沼産業, CL-3)で測定した。

III. 実験結果

1. 中枢神経系に対する作用

(1) 一般症状

1) マウス

CXM-AX, 500, 1,000 および 2,000 mg/kg (p.o.) ならびに CEX 2,000 mg/kg (p.o.) は、雌雄マウスの一般症状に明らかな影響を与えなかった。

2) ラット

CXM-AX, 500, 1,000 および 2,000 mg/kg (p.o.) ならびに CEX 2,000 mg/kg (p.o.) は雌雄ラットの一般症状に明らかな影響を与えなかった。

(2) 自発運動量

CXM-AX, 500, 1,000 および 2,000 mg/kg (p.o.) ならびに CEX 2,000 mg/kg (p.o.) は、マウスの自発運動量に影響を与えなかった。

(3) 筋統御系

1) 懸垂法

CXM-AX, 500, 1,000 および 2,000 mg/kg (p.o.) ならびに CEX 2,000 mg/kg (p.o.) は、マウスの懸垂試験に影響を与えなかった。

2) 回転棒法

CXM-AX, 500, 1,000 および 2,000 mg/kg (p.o.) ならびに CEX 2,000 mg/kg (p.o.) は、マウスの回転棒試験に影響を与えなかった。

らびに CEX 2,000 mg/kg (p.o.) は、マウスの回転棒試験に影響を与えなかった。

3) 傾斜板法

CXM-AX, 500, 1,000 および 2,000 mg/kg (p.o.) ならびに CEX 2,000 mg/kg (p.o.) は、マウスの傾斜板試験で落下角度に影響を与えなかった。

(4) 鎮痛作用

Table 1 Effect of CXM-AX and CEX on pain threshold in rats

Compounds	Dose (mg/kg, p.o.)	n	Pain threshold ($\times 40g\text{ cm}^2$)	
			Before	After 1 hr
Control	—	8	5.4 \pm 0.4	5.5 \pm 0.3
CXM-AX	500	8	5.3 \pm 0.4	5.8 \pm 0.5
	1,000	8	4.6 \pm 0.1	4.9 \pm 0.2
	2,000	8	5.6 \pm 0.4	5.4 \pm 0.3
CEX	2,000	8	4.9 \pm 0.5	5.5 \pm 0.3

Each value represents mean and S.E.

Statistically significant difference from control value was not detected.

Table 2 Effect of CXM-AX and CEX on acetic acid writhing syndrome in mice

Compounds	Dose (mg/kg, p.o.)	n	Writhing response (times/20 min)
Control	—	9	28.2 \pm 3.6
CXM-AX	500	9	32.8 \pm 4.3
	1,000	8	35.0 \pm 2.5
	2,000	8	31.4 \pm 2.7
CEX	2,000	8	41.5 \pm 7.5

Each value represents mean and S.E.

Statistically significant difference from control value was not detected.

1 hour after the pretreatment, acetic acid solution (0.6%, 0.1ml/10g b.w.) was injected intraperitoneally.

Then, writhing response was counted for 20 minutes.

Table 3 Effect of CXM-AX and CEX on hexobarbital hypnosis in rats

Compounds	Dose (mg/kg, p.o.)	n	Hypnotic duration (min)	
			Male	Female
Control	—	8	32.8 \pm 2.5	64.3 \pm 4.6
CXM-AX	500	8	30.1 \pm 4.4	60.3 \pm 3.1
	1,000	8	37.6 \pm 3.1	58.4 \pm 2.8
	2,000	8	37.0 \pm 3.5	69.0 \pm 5.4
CEX	2,000	5 [†]	51.4 \pm 6.5**	77.8 \pm 5.8

Each value represents mean and S.E.

** : P<0.01 (from control value)

Hexobarbital (90 mg/kg, i.p.) was administrated at 1 hour after the pretreatment.

[†] : After hexobarbital was administered, 3 animals died in both sex.

1) 圧刺激法

CXM-AX, 500, 1,000 および 2,000 mg/kg (p.o.)
ならびに CEX 2,000 mg/kg (p.o.) は、仮性疼痛反応
を指標としたラットの痛覚閾値に影響を与えなかつた
(Table 1)。

2) 酢酸 writhing 法

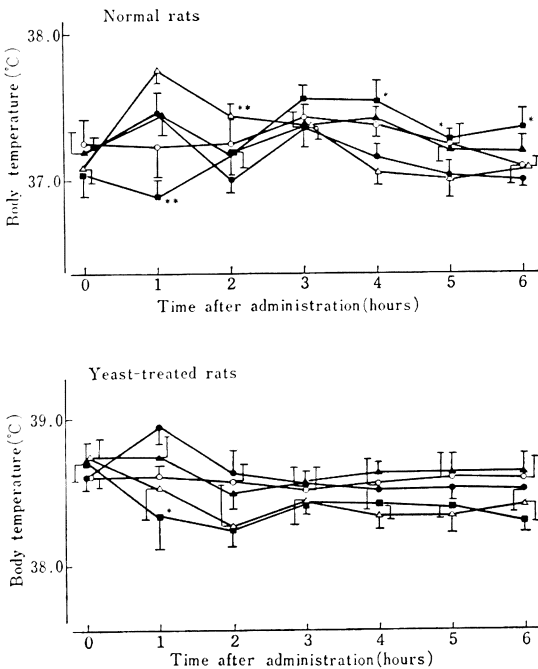
CXM-AX, 500, 1,000 および 2,000 mg/kg (p.o.)

Fig. 2 Effect of CXM-AX and CEX
on body temperature in rats

- : Control n=8
- : CXM-AX 500 mg/kg (p.o.) n=8
- ▲ : CXM-AX 1,000 mg/kg (p.o.) n=8
- △ : CXM-AX 2,000 mg/kg (p.o.) n=8
- : CEX 2,000 mg/kg (p.o.) n=8

Each point represents mean and S.E.,

*: P<0.05, **: P<0.01 (from control value)



ならびに CEX 2,000 mg/kg (p.o.) は、マウスの酢酸
writhing 反応の発現回数に影響を与えなかつた (Table
2)。

(5) 睡眠増強作用

CXM-AX, 500, 1,000 および 2,000 mg/kg (p.o.)
は、正向反射消失を指標とした雌雄ラットの hexobar-
bital 睡眠持続時間に影響を与えなかつた (Table 3)。

CEX 2,000 mg/kg (p.o.) 投与により、雄 3 例、雌
3 例が hexobarbital 投与後に死亡した。Table 3 には
生存例の平均値 (n=5) を示したが、雄では有意な (P<
0.01) 睡眠持続時間の延長が認められた。

(6) 抗痙攣作用

1) 最大電撃痙攣

CXM-AX, 500, 1,000 および 2,000 mg/kg (p.o.)
ならびに CEX 2,000 mg/kg (p.o.) は、最大電撃により
惹起されるマウスの強直性伸展痙攣および死亡の発現に
影響を与えなかつた。

2) Pentetrazol 痙攣

CXM-AX, 500, 1,000 および 2,000 mg/kg (p.o.)
ならびに CEX 2,000 mg/kg (p.o.) は、pentetrazole により
惹起されるマウスの全身性間代性痙攣および死亡の発
現に影響を与えなかつた。

3) Bemegride 痙攣

CXM-AX, 500, 1,000 および 2,000 mg/kg (p.o.)
ならびに CEX 2,000 mg/kg (p.o.) は、bemegride により
惹起されるマウスの全身性間代性痙攣および死亡の発
現に影響を与えなかつた。

(7) 体温

1) 正常体温

CXM-AX は、500 および 1,000 mg/kg (p.o.) でラ
ットの正常体温に影響を与えなかつた。2,000 mg/kg で
も投与 2 hr 後に有意な上昇を示しただけであった
(Fig. 2)。

CEX は 2,000 mg/kg (p.o.) で、投与 1 hr 後に有意

Table 4 Effect of CXM-AX and CEX on shuttle avoidance in rats

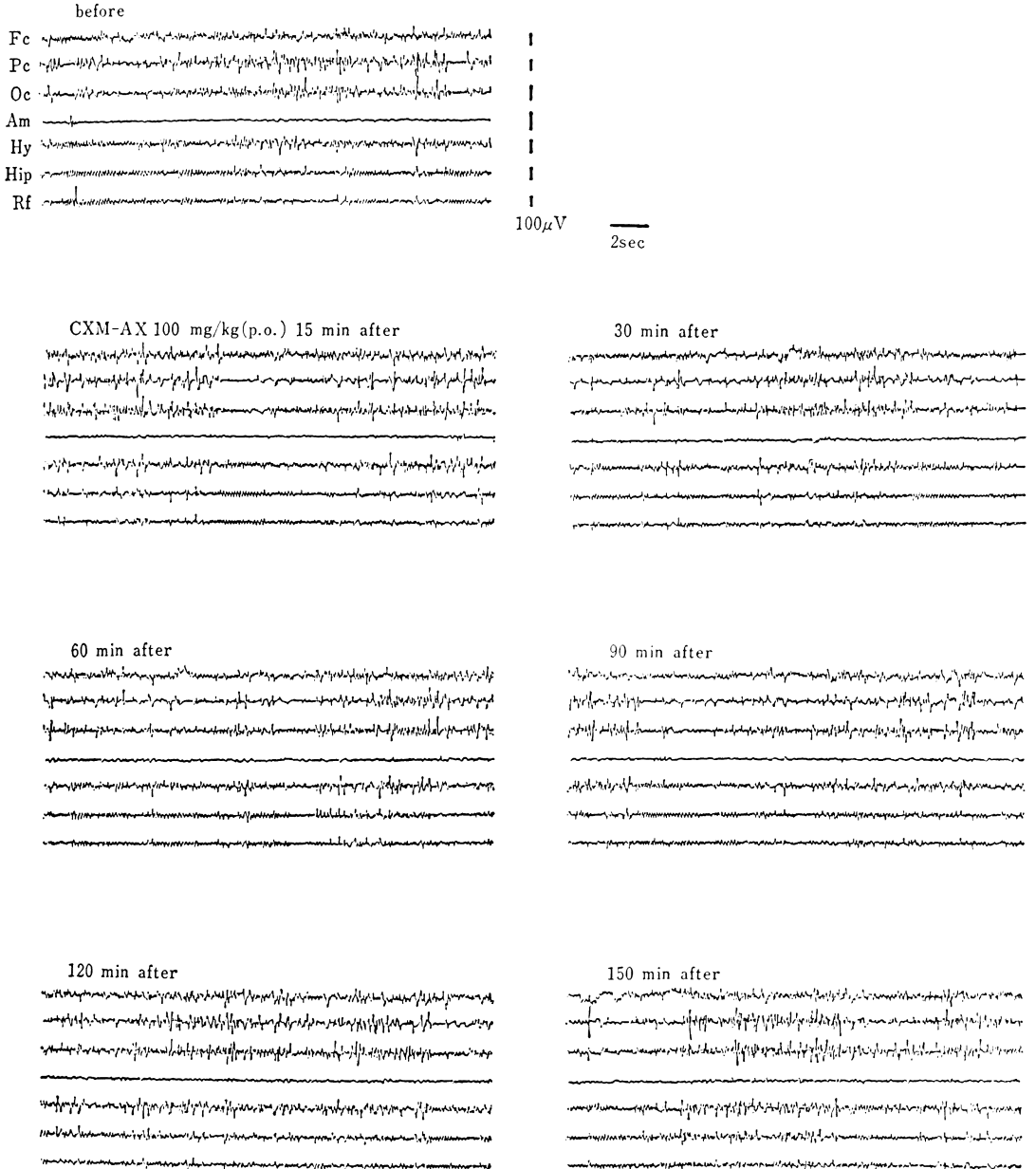
Compounds	Dose (mg/kg, p.o.)	n	Avoidance response (%)	
			Before	1 hr after
Control	—	8	96.4±1.0	96.4±1.0
CXM-AX	500	8	95.8±1.1	95.3±1.4
	1,000	8	97.0±0.9	97.6±0.8
	2,000	8	95.8±1.0	96.0±1.5
CEX	2,000	8	95.7±1.3	94.5±2.2

Each value represents mean and S.E.

Statistically significant difference from control value was not detected.

Fig 3 Effect of CXM-AX on spontaneous EEG in the rabbit

Fc : frontal cortex
 Pc : parietal cortex
 Oc : occipital cortex
 Hy : hypothalamus
 Hip : hippocampus
 Rf : reticular formation



な下降が、4~6 hr 後には有意な上昇が認められた。

2) 解熱

CXM-AX, 500, 1,000 および 2,000 mg/kg (p.o.) は、発熱させたラット体温に影響を与えなかった (Fig. 2)。

CEX は 2,000 mg/kg (p.o.) で発熱させたラット体温を軽度下降させ、投与 1 hr 後に有意差が認められた。

(8) 条件回避

CXM-AX, 500, 1,000 および 2,000 mg/kg (p.o.) ならびに CEX 2,000 mg/kg (p.o.) は、ラットの条件回

Fig. 4 Effect of CXM-AX on EEG arousal response to auditory stimulation in the rabbit

— : auditory stimulation (1,000 Hz, 5 sec)
 Fc : frontal cortex Pc : parietal cortex
 Oc : occipital cortex Am : amygdala
 Hy : hypothalamus Hip : hippocampus
 Rf : reticular formation

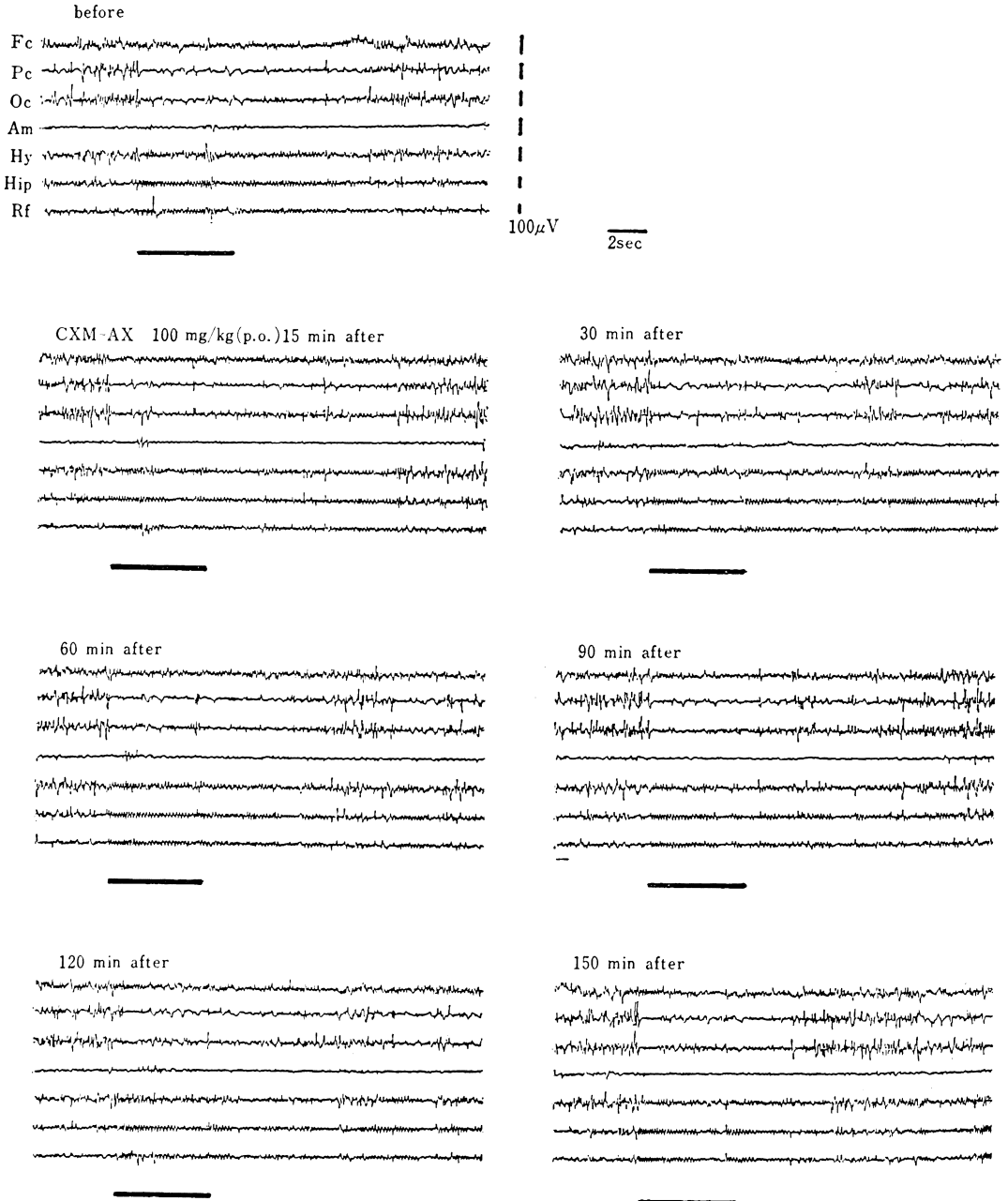
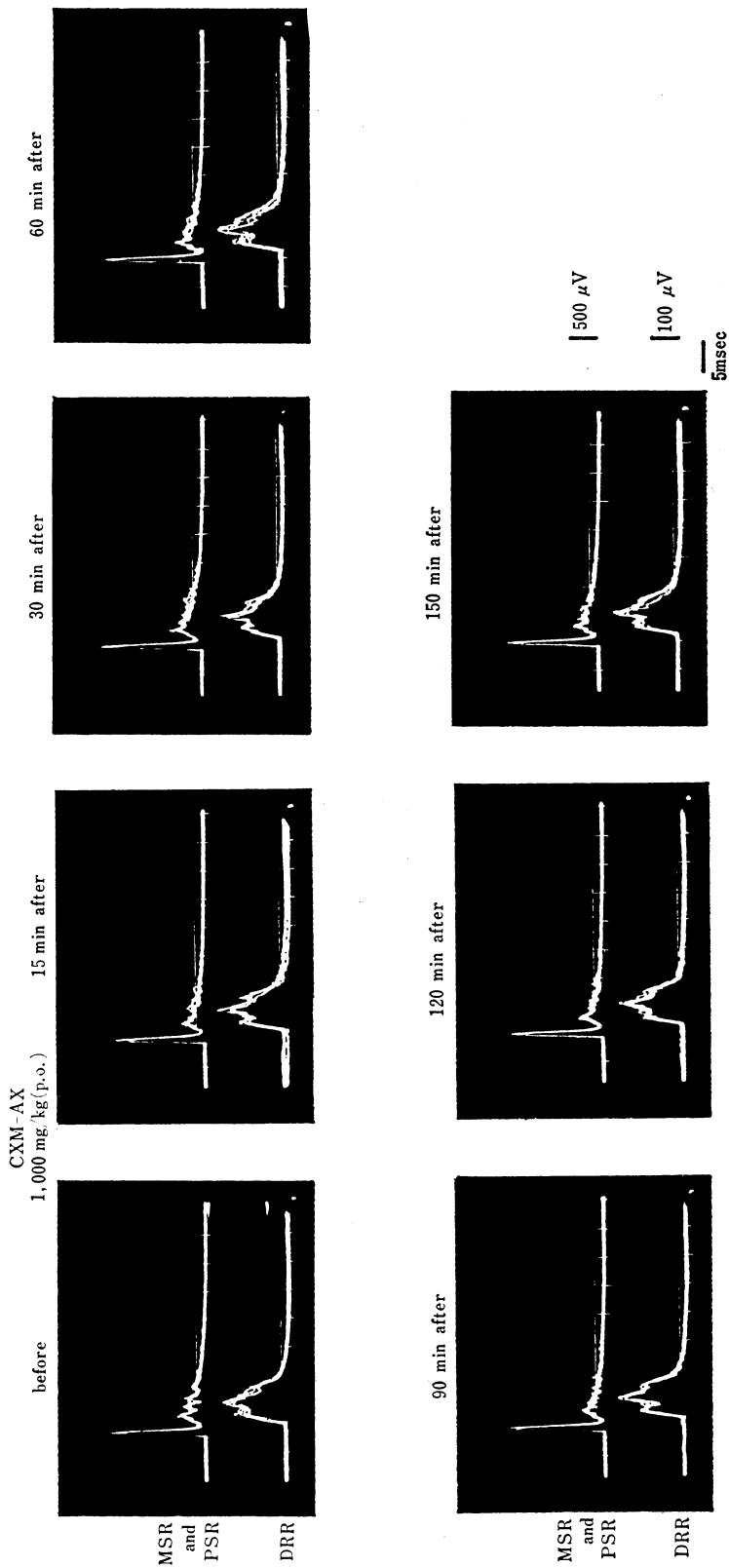


Fig. 5 Effect of CXM-AX on mono- and polysynaptic reflexes (MSR and PSR) and dorsal root reflex (DRR) in the spinal cat



避行動に影響を与えなかった (Table 4)。

(9) 脳波

ウサギの自発脳波に対して、CXM-AX, 10, 30 および 100 mg/kg (p. o.) ならびに CEX 100 mg/kg (p. o.) は何ら影響を与えなかった (Fig. 3)。また、音刺激による脳波覚醒反応に対しても、CXM-AX 100 mg/kg および CEX 100 mg/kg は影響を与えなかった (Fig. 4)。

(10) 脊髄反射

CXM-AX, 300 および 1,000 mg/kg (p. o.) ならびに CEX 1,000 mg/kg (p. o.) は、単シナプス反射 (MSR), 多シナプス反射 (PSR) および後根反射電位 (DRR) に対して影響を与えなかった (Fig. 5)。

2. 呼吸・循環器系に対する作用

(1) 呼吸, 血圧, 心拍数, 血流量および心電図

CXM-AX は 100, 300 および 1,000 mg/kg (p. o.) で麻酔イヌの呼吸, 血圧, 心拍数, 血流量および心電図に変動を示したが, 溶媒投与群における変動と同程度であ

り, CXM-AX 独自の影響は認められなかった (Table 5)。

CEX 1,000 mg/kg (p. o.) でも, 呼吸, 血圧, 心拍数, 血流量および心電図に対し, 溶媒投与群と同程度の変動を示した。

(2) 後肢血流量

CXM-AX は, 10 mg/shot (i. a.) で麻酔イヌの大腿動脈血流量の一過性増加を示した (Fig. 6)。同等液量の溶媒 (50% DMF) の投与によっても血流量は一過性に増加したが, 4 例中 2 例では CXM-AX 10 mg/shot による増加の方がやや大きかった。30 mg/shot では増加はより明瞭であり, 100 mg/shot による増加は 10~20 分間持続した。

CEX は, 100 mg/shot (i. a.) で大腿動脈血流量の一過性増加を示した。その増加は, 溶媒 (dil-HCl) 投与による増加よりやや大きく, 持続時間は CXM-AX 100 mg/shot に比べ短かった。

(3) 摘出心房

Table 5 Effect of CXM-AX and CEX on blood pressure, heart rate, blood flow and respiratory rate in anesthetized dogs

Compounds	Dose (mg/kg, p.o.)	n		Before	Time after administration (min)				
					5	10	15	30	60
Control	-	4	M.B.P.	168 ± 3	164 ± 4	163 ± 3	161 ± 3	158 ± 3	154 ± 2
			H.R.	114 ± 12	123 ± 13	121 ± 14	113 ± 14	100 ± 11	103 ± 17
			B.F.	111 ± 11	114 ± 11	116 ± 17	130 ± 23	129 ± 29	123 ± 31
			Res.	10 ± 1	10 ± 2	9 ± 1	8 ± 1	8 ± 2	10 ± 2
CXM-AX	100	4	M.B.P.	151 ± 4	156 ± 2	151 ± 4	151 ± 4	149 ± 4	146 ± 4
			H.R.	99 ± 14	111 ± 12	106 ± 17	105 ± 18	108 ± 17	128 ± 29
			B.F.	121 ± 30	104 ± 22	96 ± 15	95 ± 15	96 ± 17	104 ± 22
			Res.	9 ± 2	11 ± 2	10 ± 2	10 ± 2	11 ± 2	12 ± 2
	300	4	M.B.P.	148 ± 4	145 ± 4	146 ± 3	145 ± 4	141 ± 5	140 ± 6
			H.R.	110 ± 20	131 ± 20	131 ± 20	130 ± 24	131 ± 28	149 ± 33
			B.F.	98 ± 17	95 ± 40	101 ± 35	91 ± 29	91 ± 34	110 ± 44
			Res.	11 ± 3	16 ± 3	14 ± 4	14 ± 4	15 ± 4	18 ± 6
	1,000	4	M.B.P.	146 ± 4	146 ± 2	145 ± 5	144 ± 4	146 ± 2	139 ± 7
			H.R.	116 ± 20	128 ± 19	118 ± 16	148 ± 14	155 ± 11	168 ± 18
			B.F.	103 ± 30	109 ± 34	109 ± 37	104 ± 21	113 ± 23	108 ± 25
			Res.	12 ± 2	14 ± 3	13 ± 2	16 ± 2	17 ± 3	21 ± 5
CEX	1,000	4	M.B.P.	139 ± 5	135 ± 6	134 ± 7	135 ± 6	134 ± 6	125 ± 5
			H.R.	143 ± 21	158 ± 26	151 ± 25	154 ± 25	160 ± 27	160 ± 29
			B.F.	103 ± 19	115 ± 21	118 ± 31	121 ± 34	115 ± 30	129 ± 33
			Res.	18 ± 4	20 ± 5	21 ± 4	22 ± 4	24 ± 4	23 ± 3

M.B.P. : Mean blood pressure (mmHg)

H.R. : Heart rate (beats/min)

B.F. : Blood flow (ml/min)

Res. : Respiratory rate (times/min)

Each value represents mean and S.E..

Fig. 6 Effect of CXM-AX and CEX on blood flow in anesthetized dogs

B. F.: blood flow
 B. P.: blood pressure
 H. R.: heart rate
 Res.: respiratory rate
 CXM-AX was dissolved in 50% DMF (dimethylformamide).
 CEX was dissolved in dil-HCl.

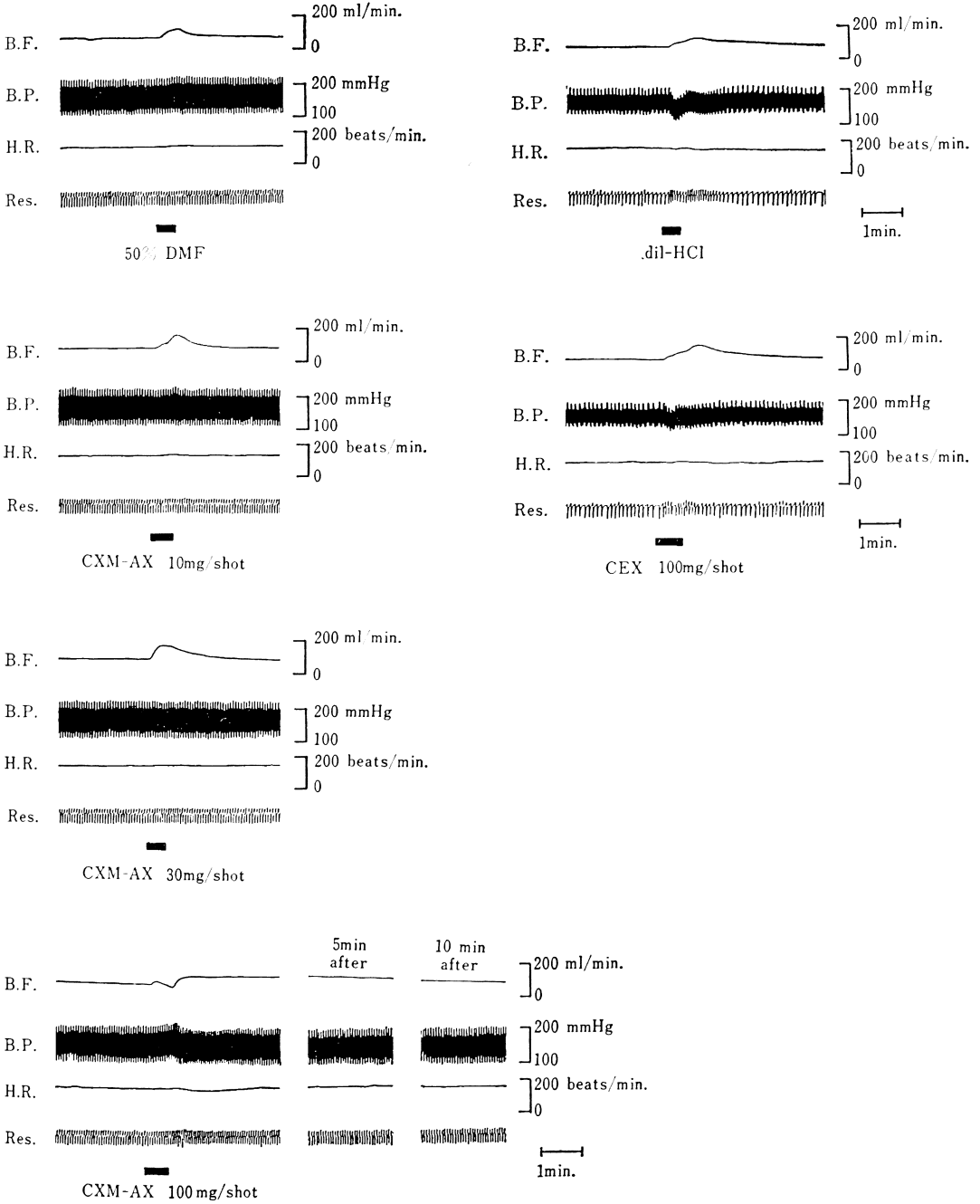


Fig. 7 Effect of CXM-AX, CEX and CXM on action of adrenaline in isolated guinea pig atria

● : administration of agents in described concentration

▲ : adrenaline $10^{-7}M$

C. F.: contractile force

C. R.: contractile rate

CXM-AM was dissolved in 80% ethanol. (final concentration : 0.08%, 0.8%)

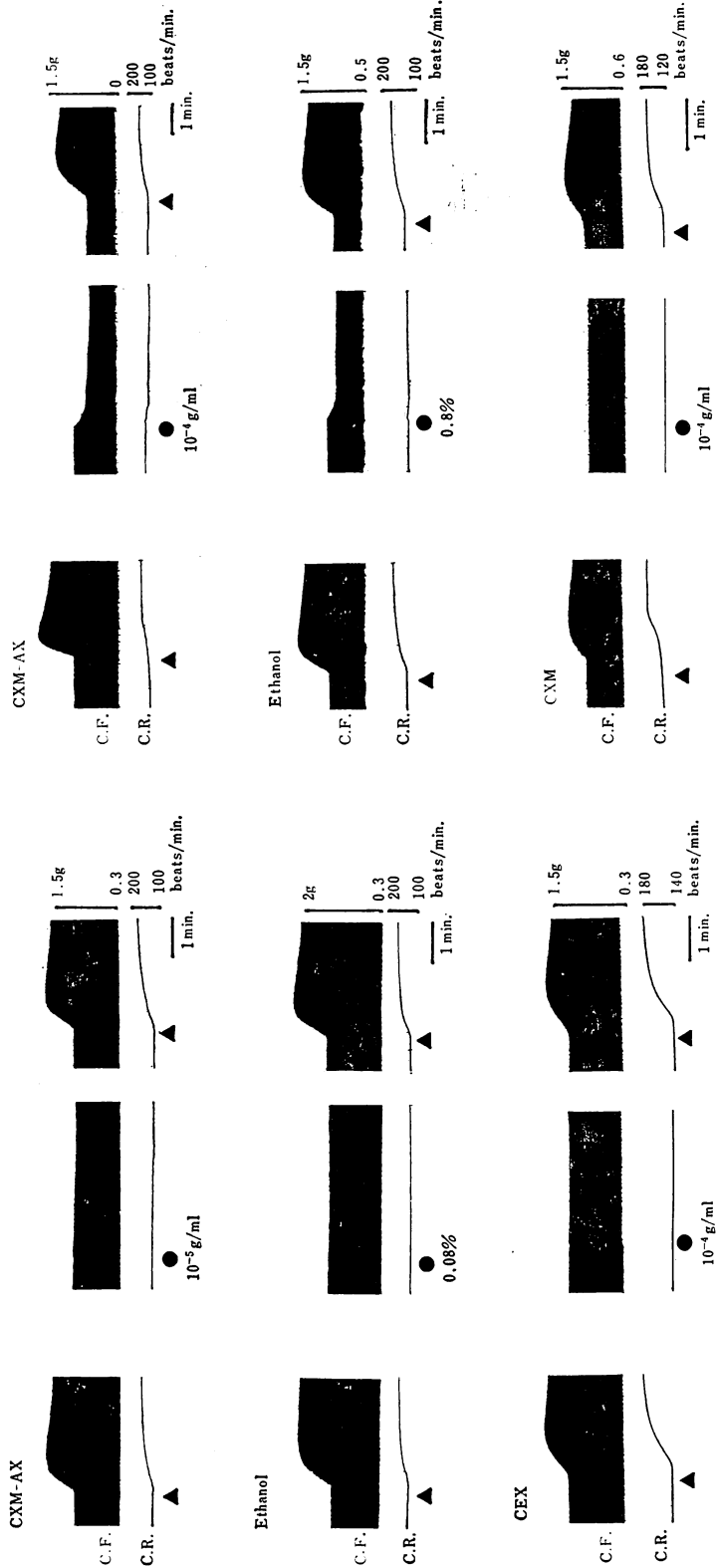


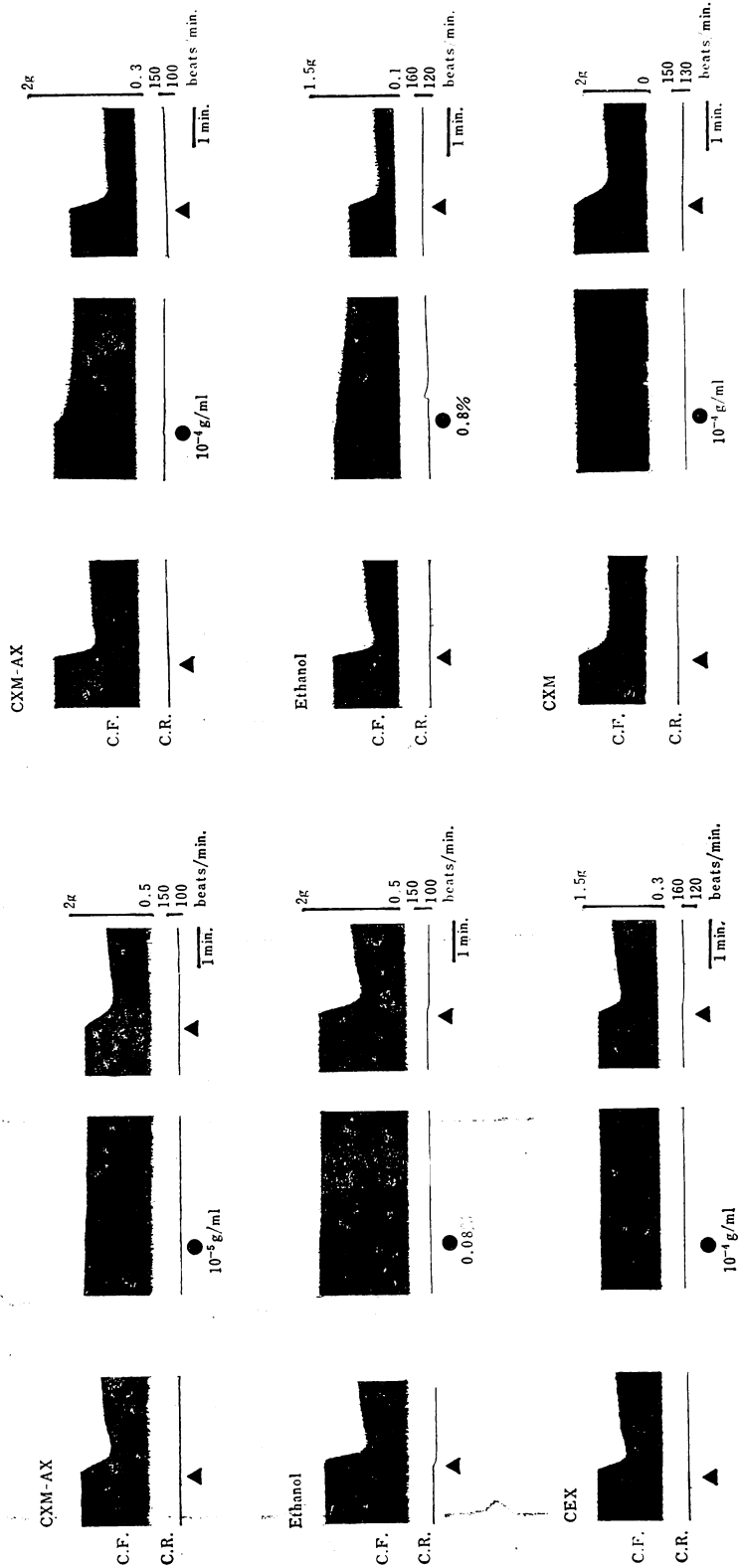
Fig. 8 Effect of CXM-AX, CEX and CXM on action of acetylcholine in isolated guinea pig atria

● : administration of agents in described concentration
▲ : acetylcholine 2×10^{-7} M

C.F.: contractile force

C.R.: contractile rate

CXM-AX was dissolved in 80% ethanol. (final concentration : 0.08%, 0.8%)



モルモット摘出心房の自動拍動に対し、CXM-AX は 10^{-5} g/ml で収縮力および拍動数に影響を与えなかった。 10^{-4} g/ml では平均 26% の収縮力の抑制を示したが、同濃度の溶媒 ethanol (0.8%) による収縮力低下と同程度であり、CXM-AX 独自の影響を認めず、また拍動数にも影響を与えなかった。CEX および CXM は 10^{-4} g/ml で、摘出心房の収縮力および拍動数に影響を与えなかった。

Adrenaline および acetylcholine による心房作用に対して、CXM-AX は 10^{-5} および 10^{-4} g/ml で、CEX な

らびに CXM は 10^{-4} g/ml で影響を与えなかった (Fig. 7, 8)。

3. 自律神経系に対する作用

(1) 血圧反応

CXM-AX, 100, 300 および 1,000 mg/kg (p.o.) および CEX 1,000 mg/kg (p.o.) は、麻酔イヌにおいて acetylcholine および histamine による降圧反応, adrenaline, noradrenaline および 両側総頸動脈閉塞による昇圧反応にほとんど影響を与えなかった (Fig. 9)。

(2) 瞬膜収縮

Fig. 9 Effect of CXM-AX on blood pressure response induced by noradrenaline, adrenaline, carotid artery occlusion, histamine and acethylcholine in anesthetized dogs

Noradrenaline (2.5 μ g/kg, i. v.)
Carotid artery occlusion (15 sec)
Acetylcholine (1 μ g/kg, i. v.)

Adrenaline (2.5 μ g/kg, i. v.)
Histamine (5 μ g/kg, i. v.)

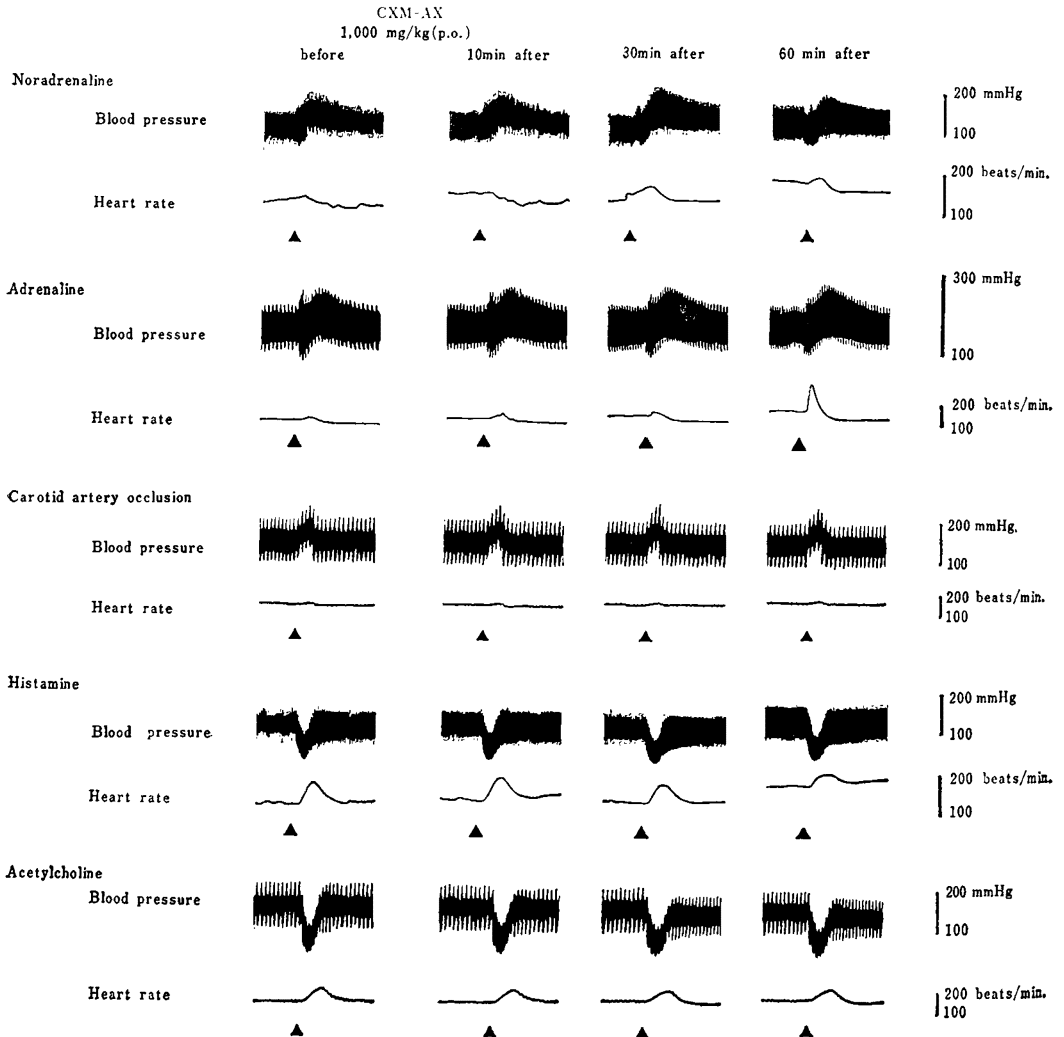


Table 6 Effect of CXM-AX and CEX on nictitating membrane contraction induced by electrical stimulation in anesthetized cats

Compounds	Dose (mg/kg, p.o.)	n		Before	Time after administration (min)		
					10	30	60
Control	—	4	N.M.C.	7.8±0.6	7.9±0.6	7.8±0.7	7.7±0.6
			M.B.P.	159±19	156±20	153±17	148±19
			H.R.	166±30	158±28	153±29	148±30
			Res.	13±2	13±2	13±2	13±2
CXM-AX	100	4	N.M.C.	7.5±0.5	7.3±0.6	7.4±0.6	7.1±0.5
			M.B.P.	149±18	147±18	140±18	137±20
			H.R.	146±30	145±29	140±30	139±30
			Res.	12±2	12±3	12±3	12±3
	300	4	N.M.C.	7.1±0.5	7.1±0.6	6.8±0.5	6.8±0.5
			M.B.P.	136±20	142±19	143±16	143±16
			H.R.	142±30	141±28	141±28	145±29
			Res.	12±3	12±3	12±3	13±3
	1,000	4	N.M.C.	6.9±0.8	6.7±0.8	6.6±0.7	6.5±0.8
			M.B.P.	148±14	148±15	149±14	147±13
			H.R.	146±28	145±27	148±28	150±28
			Res.	13±3	13±3	13±3	14±3
CEX	1,000	4	N.M.C.	6.6±0.8	6.7±0.8	6.7±0.7	6.7±0.7
			M.B.P.	149±12	148±12	156±22	155±17
			H.R.	152±29	151±29	150±27	155±29
			Res.	15±3	15±3	16±3	17±3

N.M.C.: Nictitating membrane contraction (g)

M.B.P.: Mean blood pressure (mmHg)

H.R.: Heart rate (beats/min)

Res.: Respiratory rate (times/min)

Each value represents mean and S.E.

麻酔ネコの頭部交感神経節前線維の電気刺激により惹起される瞬膜収縮に対して、CXM-AX, 100, 300 および 1,000 mg/kg (p.o.) ならびに CEX 1,000 mg/kg (p.o.) は影響を与えなかった (Table 6)。

また、同時に測定した呼吸、血圧、心拍数に対して、CXM-AX, 100, 300 および 1,000 mg/kg ならびに CEX 1,000 mg/kg は軽度の変動を示したが、溶媒投与群でも同程度の変動が認められた。

4. 平滑筋に対する作用

(1) 摘出子宮

1) 自動運動に対する作用

発情間期ラット子宮の自動運動に対して、CXM-AX は 10^{-5} および 10^{-4} g/ml で影響を与えず、溶媒 ethanol の影響も認められなかった (Fig. 10)。CEX および CXM は、 10^{-4} g/ml で影響を与えなかった (Fig. 10)。

発情期ラット子宮の自動運動に対しては、CXM-AX は 10^{-5} g/ml で収縮頻度の軽度減少、 10^{-4} g/ml では収縮頻度の減少が認められたが溶媒 ethanol でも頻度減少が

見られ、CXM-AX の明らかな作用は認められなかった。CEX および CXM は 10^{-5} g/ml で影響を与えなかったが、CEX 10^{-4} g/ml では収縮頻度の軽微減少、CXM 10^{-4} g/ml では収縮頻度の軽度減少が認められた。

また、妊娠ラット子宮の自動運動に対しては、CXM-AX は 10^{-6} g/ml で影響を与えなかった。 10^{-5} および 10^{-4} g/ml では抑制を示したが、溶媒 ethanol (0.08% および 0.8%) と比べ、同程度かあるいはやや強い程度であった。CEX および CXM は、 10^{-5} ないし 10^{-4} g/ml で軽度の運動亢進が認められた。

2) Acetylcholine 誘発収縮に対する作用

発情間期ラット子宮における acetylcholine 誘発収縮に対して、CXM-AX は 10^{-5} g/ml で影響を与えなかった。 10^{-4} g/ml では軽度抑制したが、溶媒 ethanol (0.8%) の影響と比べ、同程度かやや強い程度であった (Fig. 11)。CEX は 10^{-5} g/ml で影響を与えなかったが、 10^{-4} g/ml では軽度の抑制が認められた。また、CXM は 10^{-4} g/ml で影響を与えなかった。

Fig. 10 Effect of CXM-AX, CEX and CXM on spontaneous contraction in isolated rat uterus
 ● : administration of agents in described concentration
 CXM-AX was dissolved in 80% ethanol. (final concentration : 0.008%, 0.08%, 0.8%)

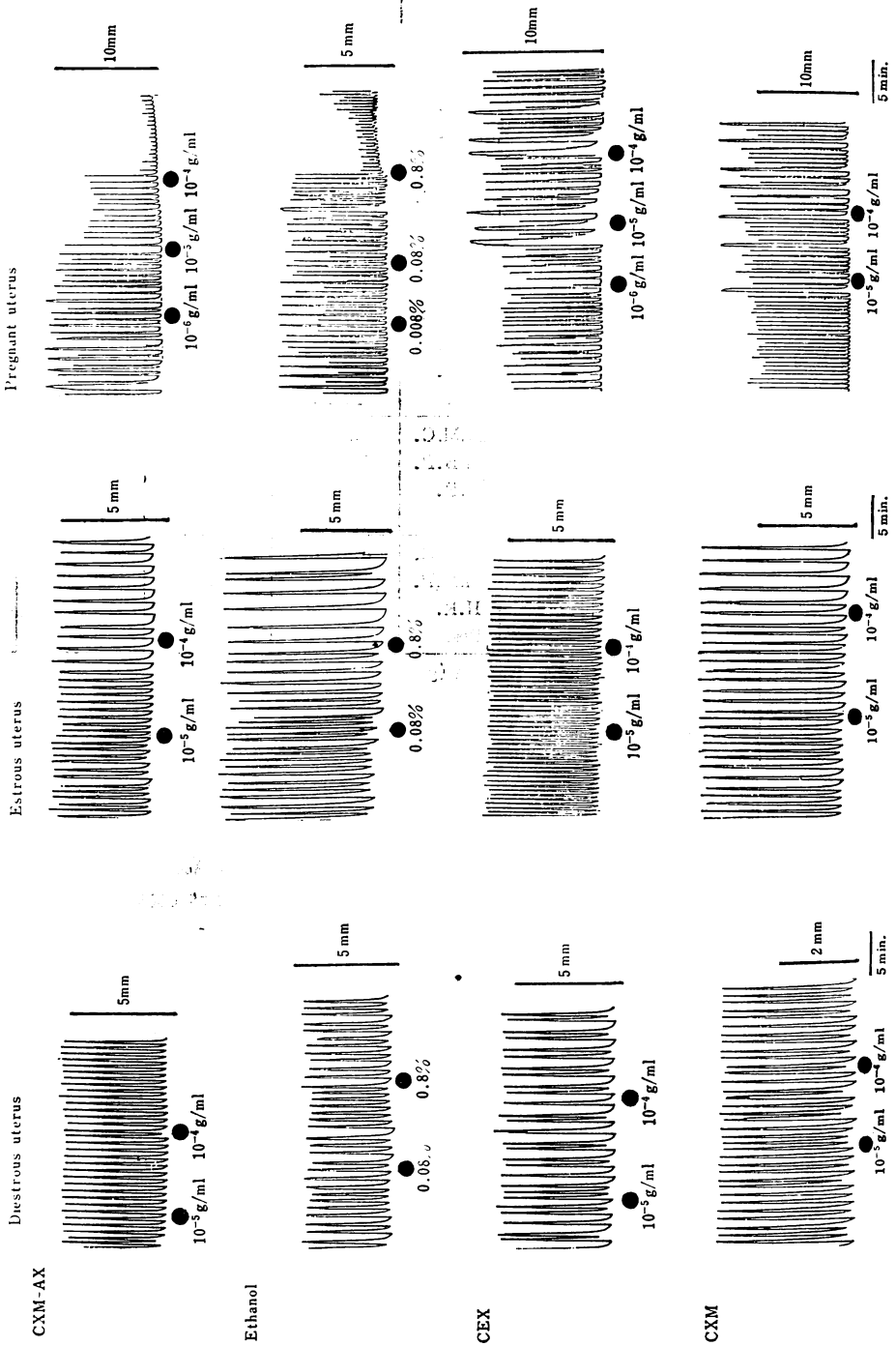


Fig. 11 Effect of CXM-AX, CEX and CXM on acetylcholine induced contraction in isolated rat uterus

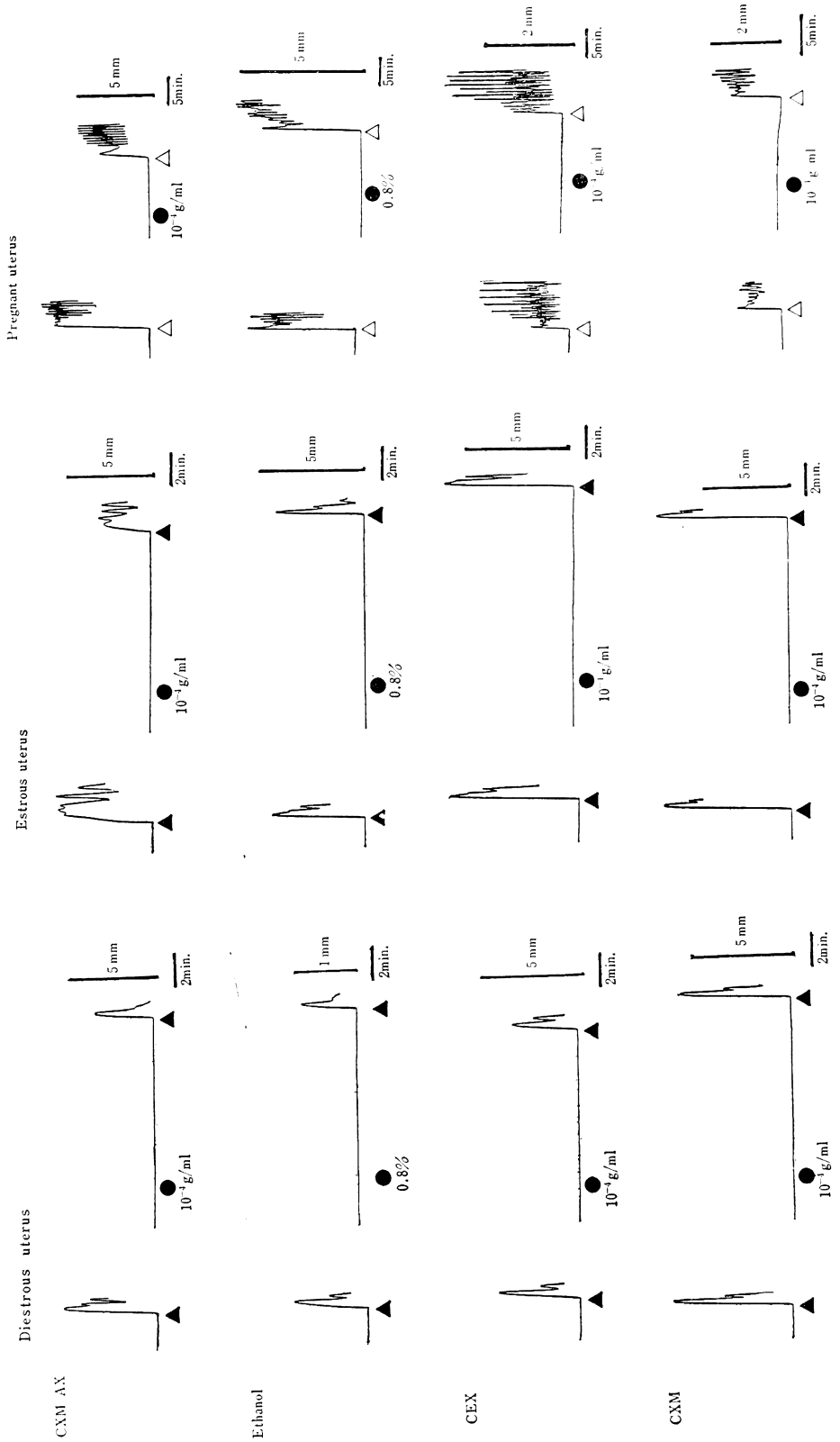


Fig. 12 Effect of CXM-AX, CEX and CXM on oxytocin induced contraction in isolated rat uterus

● : administration of agents in described concentration
 ▲ : oxytocin 10^{-3} I.U./ml Δ : oxytocin 5×10^{-4} I.U./ml
 CXM-AX was dissolved in 80% ethanol. (final concentration : 0.8%)

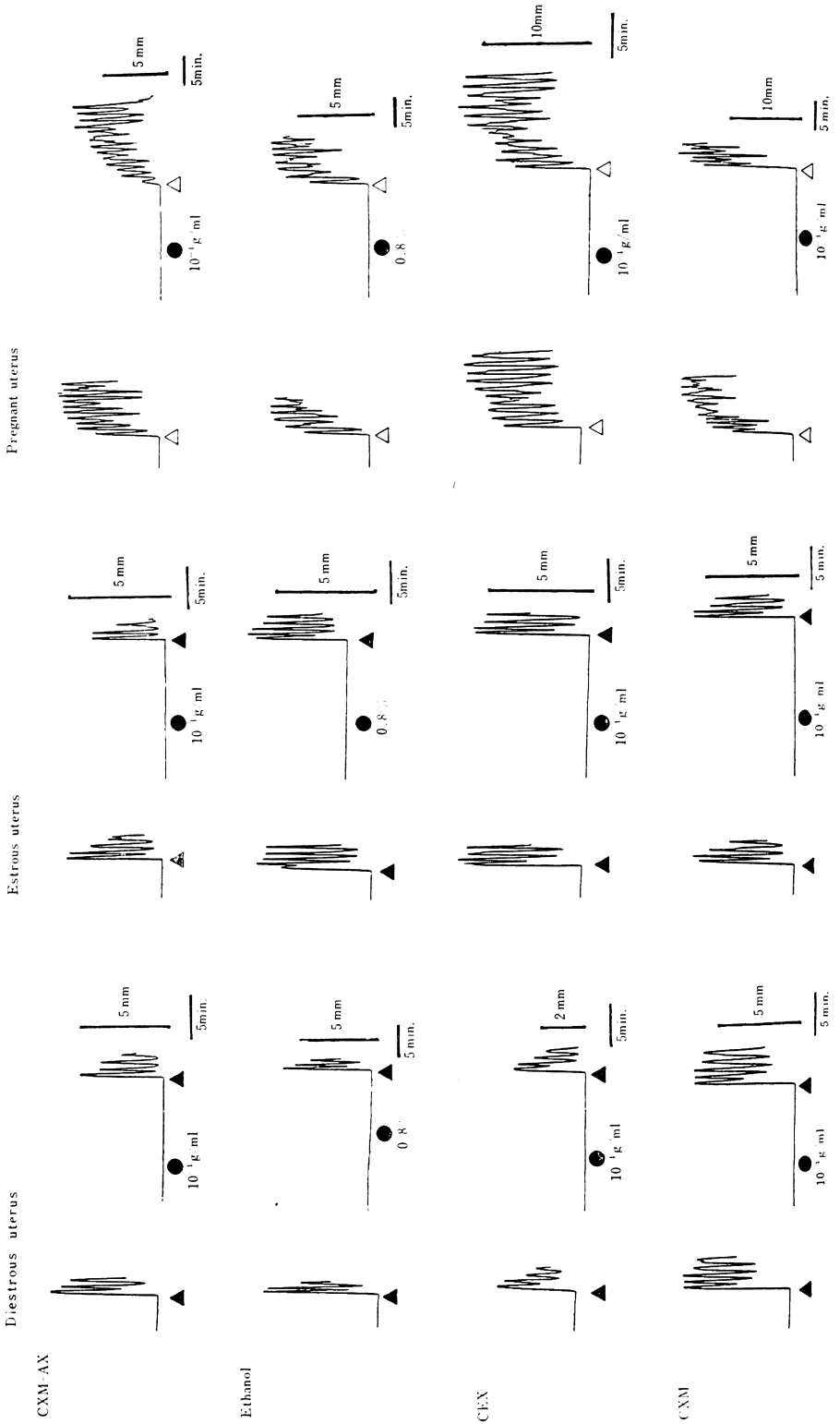
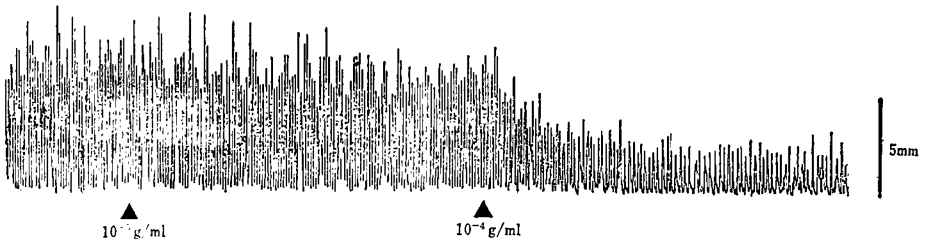
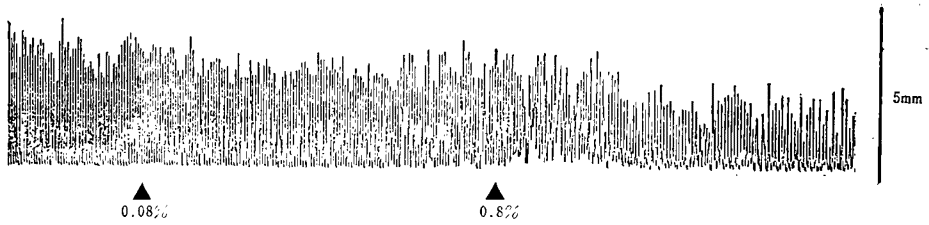


Fig. 13 Effect of CXM-AX, CEX and CXM on spontaneous contractions in isolated rabbit ileum
▲ : administration of agents in described concentration
CXM-AX was dissolved in 80% ethanol. (final concentration : 0.08%, 0.8%)

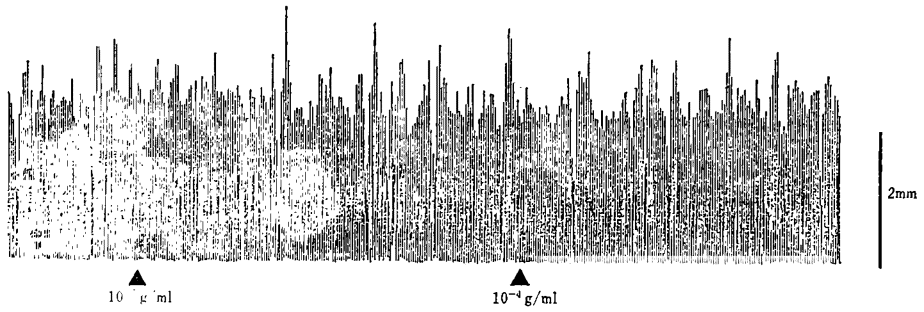
CXM AX



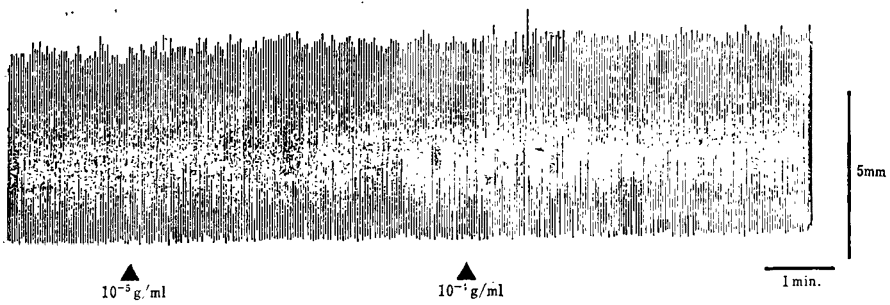
Ethanol



CEX



CXM



発情期ラット子宮における acetylcholine 誘発収縮に対しては、CXM-AX は 10^{-5} g/ml で影響を与えなかったが、 10^{-4} g/ml では抑制が認められた。溶媒 ethanol (0.8%) は影響を与えなかった。CEX および CXM は、 10^{-4} g/ml で影響を与えなかった。

また、妊娠ラット子宮における acetylcholine 誘発収縮に対して、CXM-AX は 10^{-6} g/ml で影響を与えなかったが、 10^{-5} g/ml では軽度抑制、 10^{-4} g/ml では抑制が認められた。溶媒 ethanol は 0.8% で著変は認められなかった。CEX および CXM は、 10^{-5} g/ml で影響を与えなかったが、 10^{-4} g/ml では軽度の増強が認められた。

3) Oxytocin 誘発収縮に対する作用

発情間期ラット子宮における oxytocin 誘発収縮に対して、CXM-AX は 10^{-5} g/ml で影響を与えなかったが、 10^{-4} g/ml では軽微抑制が認められたが溶媒 ethanol と同程度のものであった (Fig. 12)。CEX および CXM は 10^{-4} g/ml で影響を与えなかった。

発情期ラット子宮における oxytocin 誘発収縮に対しては、CXM-AX は 10^{-5} g/ml で影響を与えなかったが、 10^{-4} g/ml では抑制が認められた。溶媒 ethanol (0.8%) によっても抑制が認められたが、CXM-AX 適用時に比べ弱いものであった。CEX および CXM は 10^{-4} g/ml で影響を与えなかった。

また、妊娠ラット子宮における oxytocin 誘発収縮に対して、CXM-AX は 10^{-5} g/ml で影響を与えなかったが、 10^{-4} g/ml では抑制が認められた。溶媒 ethanol は 0.8% で著明な影響を与えなかった。CEX および CXM は 10^{-4} g/ml で影響を与えなかった。

(2) 摘出回腸

1) ウサギ摘出回腸

ウサギ摘出回腸の自動運動に対して、CXM-AX は 10^{-6} g/ml で影響を与えなかった。 10^{-5} g/ml で収縮高の軽度の抑制、 10^{-4} g/ml では律動性の乱れ、収縮頻度の減少を伴う抑制を示したが、溶媒 ethanol (0.08% および 0.8%) の影響と同程度であり、CXM-AX 独自の影響は認められなかった (Fig. 13)。

CEX および CXM は、 10^{-5} および 10^{-4} g/ml で自動運動に影響を与えなかった。

2) モルモット摘出回腸

モルモット摘出回腸の acetylcholine (3×10^{-8} M) 誘発収縮に対して、CXM-AX は 10^{-5} g/ml で影響を与えなかった。 10^{-4} g/ml では平均 28% の抑制を示したが、溶媒 ethanol (0.8%) の影響と同程度であり、CXM-AX 独自の影響は認められなかった (Fig. 14)。CEX および CXM は 10^{-4} g/ml で影響を与えなかった。

Histamine (10^{-7} M) 誘発収縮に対して、CXM-AX は

Fig. 14 Effect of CXM-AX, CEX and CXM on acetylcholine induced contraction in isolated guinea pig ileum

● : administration of agents in described concentration
▲ : acetylcholine 3×10^{-8} M

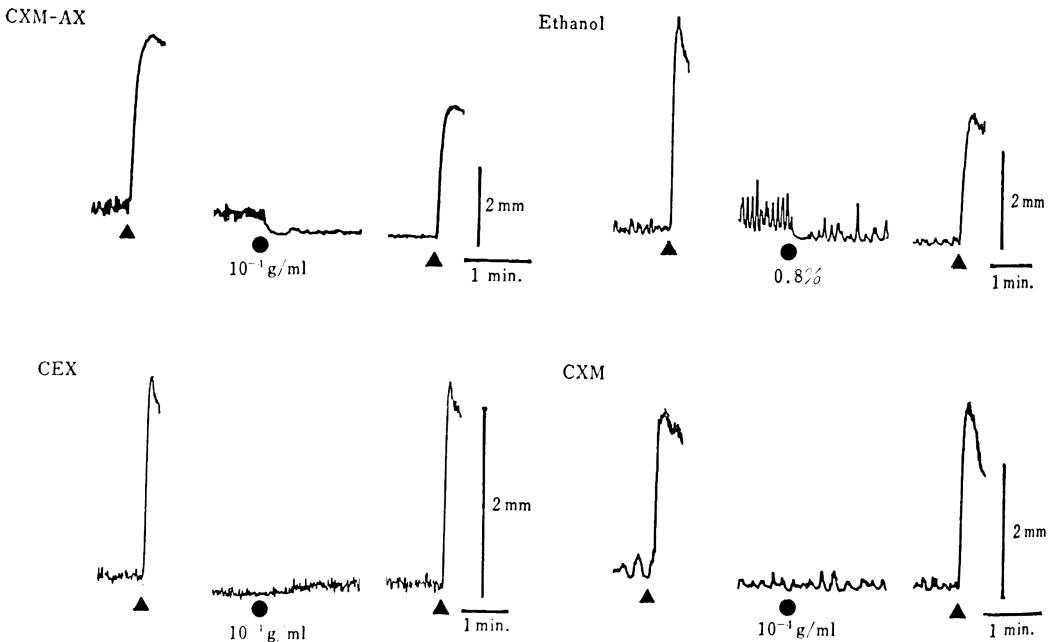


Fig. 15 Effect of CXM-AX, CEX and CXM on histamine induced contraction in isolated guinea pig ileum
 ● : administration of agents in described concentration
 ▲ : histamine 10^{-7} M

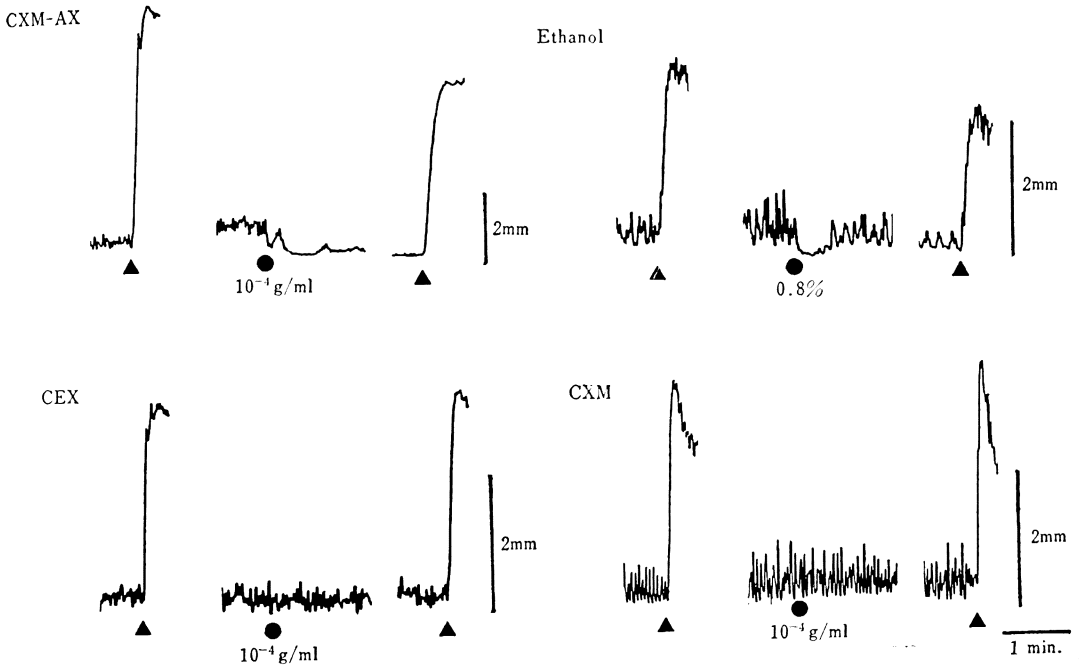
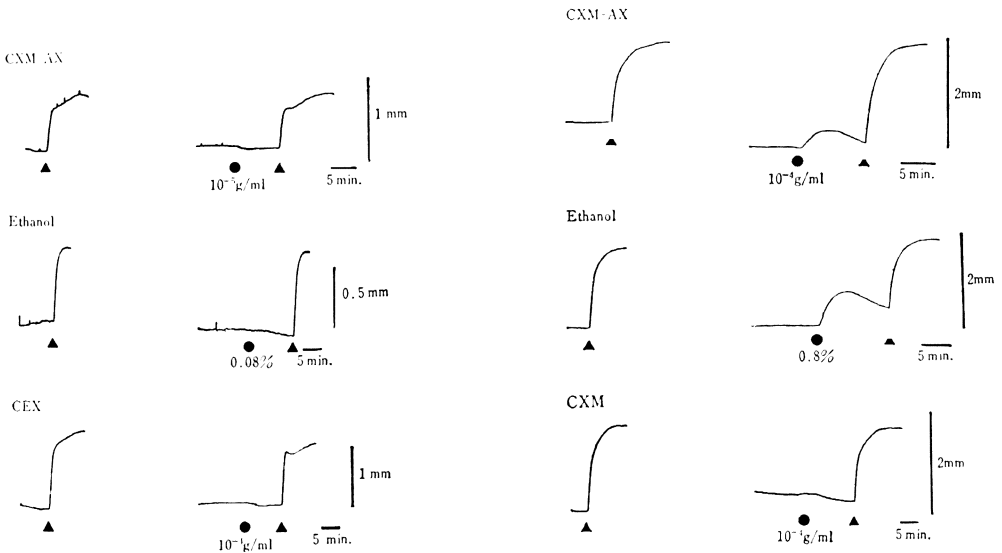


Fig. 16 Effect of CXM-AX, CEX and CXM on histamine induced contraction in isolated guinea pig trachea
 ● : administration of agents in described concentration
 ▲ : histamine 3×10^{-6} M
 CXM-AX was dissolved in 80% ethanol. (final concentration : 0.08%, 0.8%)



10^{-5} g/ml で影響を与えなかった。 10^{-4} g/ml では軽度の抑制を示したが、溶媒 ethanol (0.8%) の影響と同程度であり、CXM-AX 独自の影響は認められなかった (Fig. 15)。CEX は 10^{-4} g/ml で軽度増強したが、CXM は 10^{-4} g/ml で影響を与えなかった。

(3) 摘出気管

摘出気管筋緊張に対して、CXM-AX は 10^{-5} g/ml で影響を与えなかった。 10^{-4} g/ml では緊張増大を示したが、溶媒 ethanol (0.8%) の影響と同程度であり、CXM-AX 独自の影響は認められなかった (Fig. 16)。CEX および CXM は 10^{-4} g/ml で影響を与えなかった。

Histamine (3×10^{-6} M) 誘発収縮に対して、CXM-AX 10^{-5} および 10^{-4} g/ml は影響を与えなかった。溶媒 ethanol (0.8%) も影響を与えなかった。CEX および CXM は 10^{-4} g/ml で軽度の抑制が認められた。

(4) 摘出輸精管

モルモット摘出輸精管の noradrenaline (2×10^{-5} M) 誘発収縮に対して、CXM-AX は 10^{-5} および 10^{-4} g/ml で軽度の抑制を示したが、溶媒 ethanol (0.08% および 0.8%) の影響よりも小さく、CXM-AX 独自の影響は認められなかった (Fig. 17)。

CEX および CXM は 10^{-4} g/ml の濃度で明らかな影響を与えなかった。

(5) 摘出血管

CXM-AX は、モルモット摘出下行大動脈の KCl (30 mM) 誘発収縮に対して、 10^{-5} g/ml で軽度増強、 10^{-4} g/ml では軽度抑制と一定の作用を示さなかった (Fig. 18)。また、BaCl₂ (2 mM) 誘発収縮に対して、 10^{-5} g/ml で影響を与えなかったが、 10^{-4} g/ml では軽度の抑制を示した (Fig. 19)。Noradrenaline (10^{-6} M) 誘発収縮に対しては、 10^{-4} g/ml でも影響を与えなかった (Fig. 20)。溶媒 ethanol (0.8%) は、KCl および BaCl₂ 誘発収縮に影響を与えなかったが、noradrenaline 誘発収縮の軽度増強が認められた。

CEX および CXM は、 10^{-4} g/ml で各種収縮反応に影響を与えなかった。

(6) 生体位子宮

発情間期ラットの子宮自動運動に対して、CXM-AX、500、1,000 および 2,000 mg/kg (p.o.) ならびに CEX 2,000 mg/kg (p.o.) は、収縮高を漸次減弱させたが、溶媒 CMC の影響と同程度であり、CXM-AX および CEX 独自の影響は認められなかった (Fig. 21)。

妊娠ラット子宮自動運動に対して、CXM-AX、500、1,000 および 2,000 mg/kg (p.o.) ならびに CEX 2,000 mg/kg (p.o.) は、収縮頻度および収縮高を軽度減弱したが、変化の認められない例もあった。溶媒 CMC でも同様の減弱を示す例があり、CXM-AX およ

Fig. 17 Effect of CXM-AX, CEX and CXM on noradrenaline induced contraction in isolated guinea pig vas deferens

● : administration of agents in described concentration
▲ : noradrenaline 2×10^{-5} M

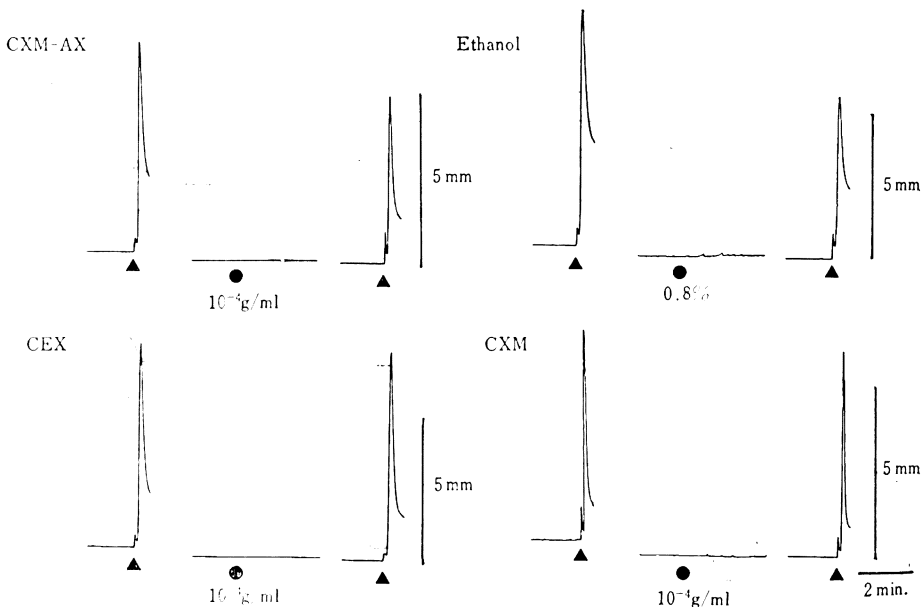


Fig. 18 Effect of CXM-AX, CEX and CXM on KCl induced contraction in isolated guinea pig aortae

● : administration of agents in described concentration
▲ : KCl 30mM

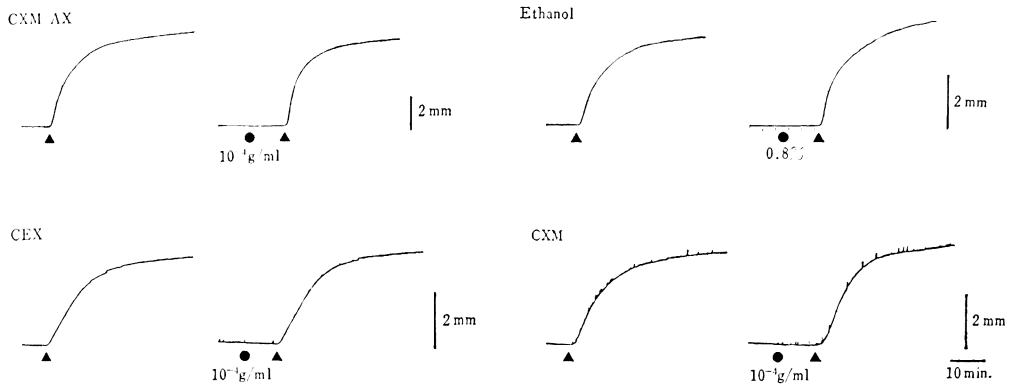
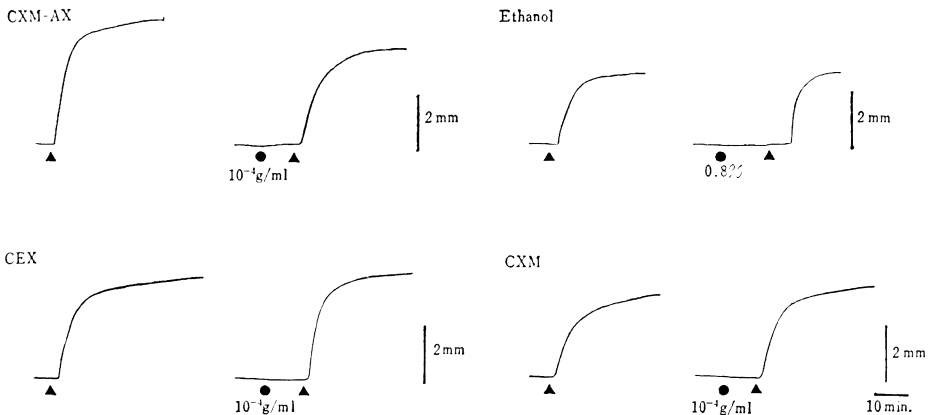


Fig. 19 Effect of CXM-AX, CEX and CXM on BaCl₂ induced contraction in isolated guinea pig aortae

● : administration of agents in described concentration
▲ : BaCl₂ 2mM



び CEX 独自の影響は認められなかった (Fig. 21)。

(7) 生体位胃および回腸運動

麻醉下ウサギの胃自動運動に対して、CXM-AX, 10, 30 および 100 mg/kg (i. d.) ならびに CEX 100 mg/kg (i. d.) は影響を与えなかった (Fig. 22)。

また、回腸自動運動は、CXM-AX, 10, 30 および 100 mg/kg (i. d.) により多くの例で投与直後一過性に亢進したが、溶媒 CMC でも同様の亢進を示す例が多く、CXM-AX 独自の影響は認められなかった。CEX 100 mg/kg (i. d.) は影響を与えなかった。

(8) 消化管輸送能

CXM-AX は 500 および 1,000 mg/kg (p. o.) で消化管輸送能に影響を与えなかったが、2,000 mg/kg では有意な ($P < 0.01$) 促進が認められた (Table 7)。

CEX 2,000 mg/kg (p. o.) は消化管輸送能に影響を与えなかった。

5. その他

(1) 局所麻酔

CXM-AX, 0.313, 0.625 および 1.25 mg/eye ならびに CEX 1.25 mg/eye の点眼投与は、ウサギ瞬目反射に影響を与えなかった。

(2) 局所刺激

CXM-AX, 0.313, 0.625 および 1.25 mg/eye ならびに CEX 1.25 mg/eye の点眼投与は、ウサギ眼粘膜に対する刺激作用を示さなかった。

(3) 胃液分泌および胃粘膜

CXM-AX は、250 および 500 mg/kg (i. d.) で胃液分泌量に影響を与えなかったが、1,000 mg/kg では有意

Fig. 20 Effect of CXM-AX, CEX and CXM on noradrenaline induced contraction in isolated guinea pig aortae

● : administration of agents in described concentration
 ▲ : noradrenaline 10^{-6} M

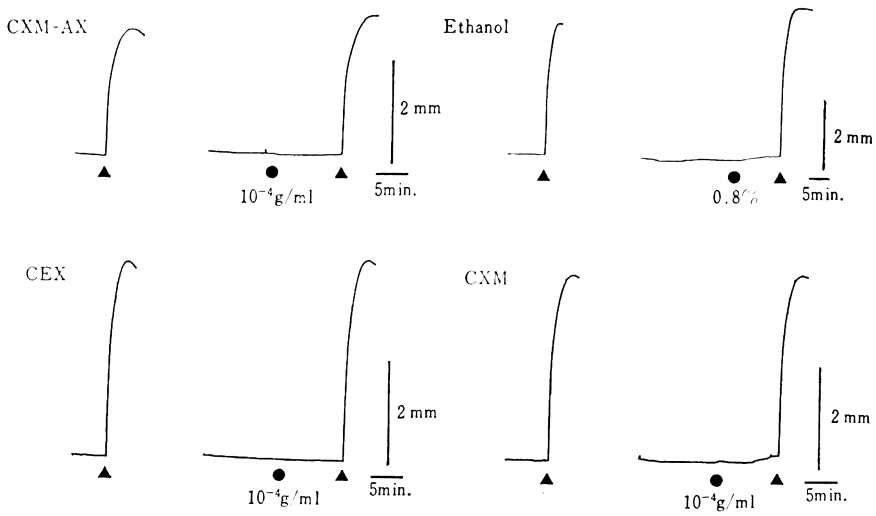
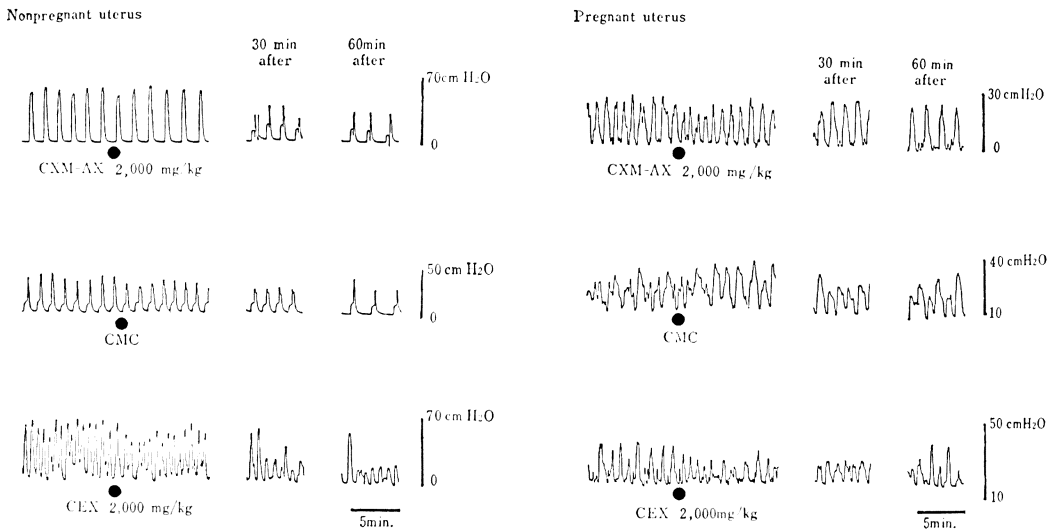


Fig. 21 Effect of CXM-AX and CEX on spontaneous movement of uterus in anesthetized rat

● : oral administration of CXM-AX or CEX



な ($P < 0.05$) 減少が認められ、CEX 1,000 mg/kg でも有意な ($P < 0.01$) 減少が認められた (Table 8)。

胃粘膜に対して、CXM-AX, 250, 500 および 1,000 mg/kg (i. d.) ならびに CEX 1,000 mg/kg (i. d.) は影響を与えなかった。

(4) 神経筋接合部

CXM-AX, 10^{-5} および 10^{-4} g/ml は、モルモット横

隔膜神経筋標本の筋刺激および神経刺激により惹起される筋攣縮に影響を与えなかった。溶媒 ethanol (0.08% および 0.8%) も筋攣縮に影響を与えなかった (Fig. 23)。

CEX および CXM は 10^{-4} g/ml で筋攣縮に影響を与えなかった。

(5) 抗炎症作用

Fig. 22 Effect of CXM-AX and CEX on spontaneous movements of stomach and ileum in anesthetized rabbit ● : intraduodenal administration of CXM-AX or CEX

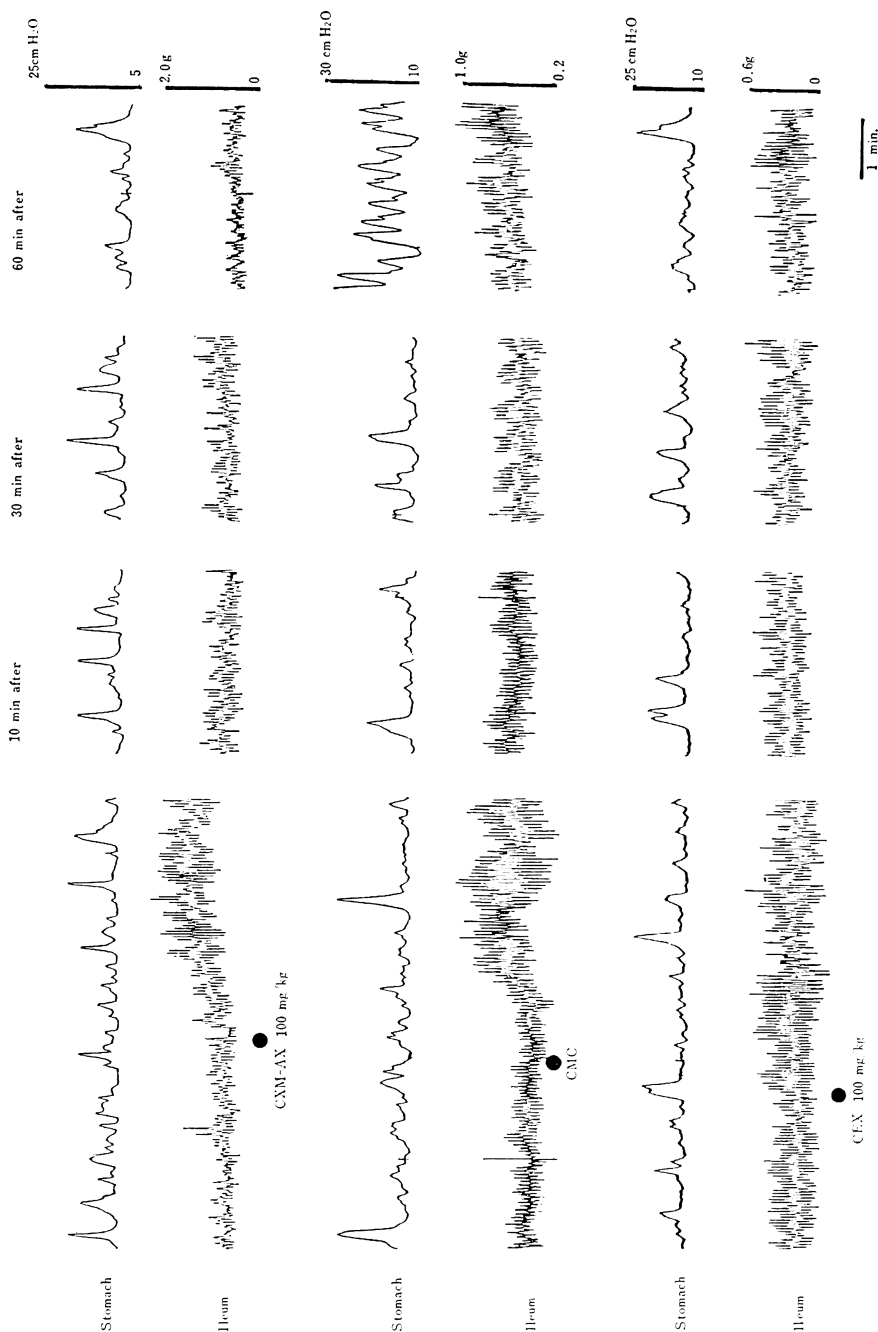


Table 7 Effect of CXM-AX and CEX on intestinal propulsion in mice

Compounds	Dose (mg/kg, p.o.)	n	Intestinal propulsion (%)
Control	—	8	49.7±5.6
CXM-AX	500	8	55.3±3.3
	1,000	8	61.1±3.0
	2,000	8	73.1±6.3**
CEX	2,000	8	50.8±8.4

Each value represents mean and S.E..

** : P<0.01 (from control value)

Charcoal meal was administered orally, at 1 hour after the pretreatment. 30 minutes after charcoal meal administration, intestinal propulsion was estimated.

Table 8 Effect of CXM-AX and CEX on gastric secretion in rats

Compounds	Dose (mg/kg, i.d.)	n	Volume (ml/100g b.w./4hr)
Control	—	8	4.7±0.4
CXM-AX	250	8	4.0±0.3
	500	8	3.9±0.5
	1,000	8	3.2±0.5*
CEX	1,000	8	1.8±0.4**

Each value represents mean and S.E..

* : P<0.05, ** : P<0.01 (from control value)

Compounds were administered intraduodenally just after the surgical operation. 4 hours after the administration, gastric secretion was estimated.

Table 9 Effect of CXM-AX and CEX on carrageenin edema in rat hind paw

Compounds	Dose (mg/kg, p.o.)	n	Increase of edema volume (%) After	
			1 hr	3 hr
Control	—	8	25.6±4.4	48.5±3.2
CXM-AX	500	8	30.1±4.2	52.1±3.4
	1,000	8	27.3±4.4	52.6±4.4
	2,000	8	25.7±4.6	47.6±6.7
CEX	2,000	8	14.8±2.4*	32.2±2.9**

Each value represents mean and S.E..

* : P<0.05, ** : P<0.01 (from control value)

Compounds were administered just before carrageenin injection (1%, 0.1ml).

CXM-AX, 500, 1,000 および 2,000 mg/kg (p.o.) は抗炎症作用を示さなかった。

CEX は 2,000 mg/kg (p.o.) で carrageenin 投与 1 および 3 hr 後の浮腫率がそれぞれ 14.8%, 32.2% であり, 溶媒投与群の浮腫率 25.6% および 48.5% と比較して有意な浮腫抑制が認められた (Table 9)。

(6) 尿排泄

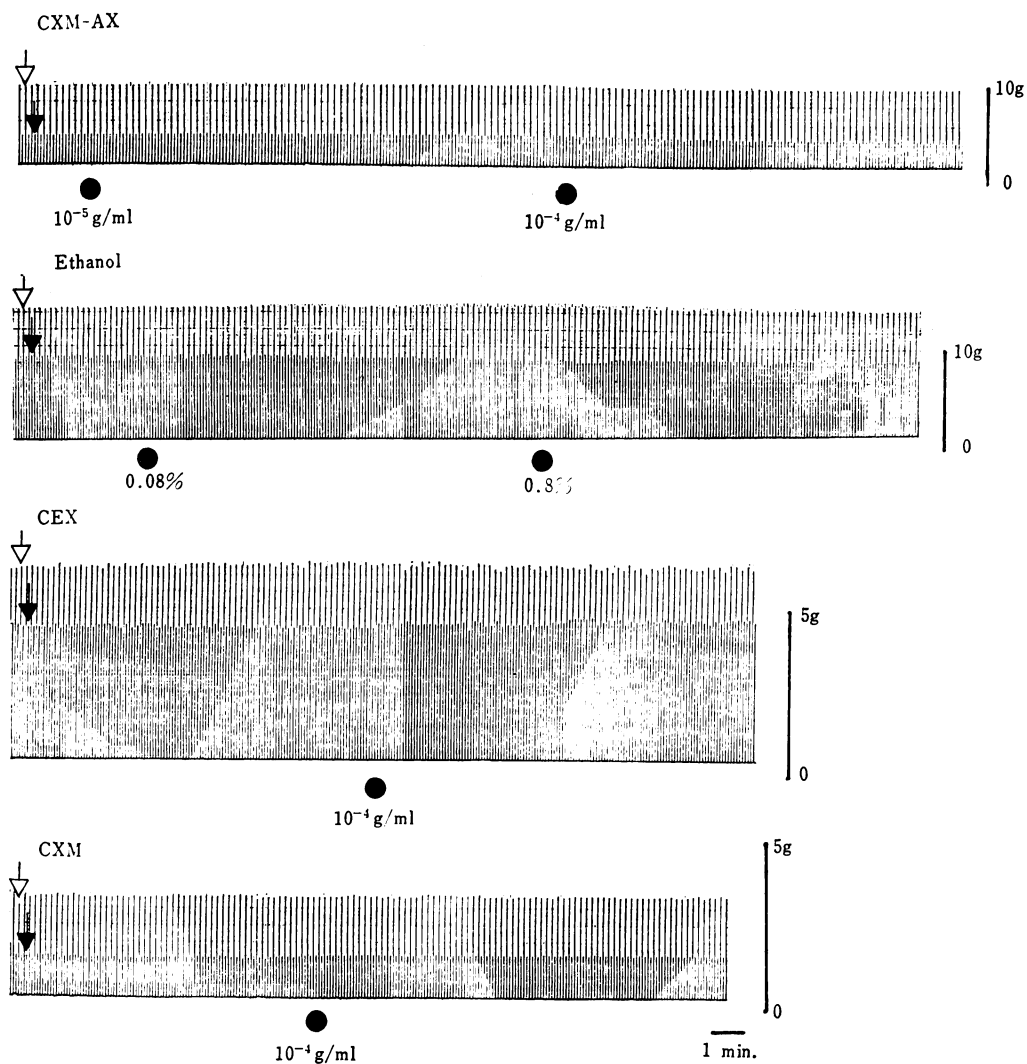
尿量に対して, CXM-AX は 125 および 250 mg/kg (p.o.) で影響を与えなかった (Table 10)。500, 1,000 および 2,000 mg/kg では 0~6 hr 尿量の減少を示したが, 6~24 hr 尿量には影響を与えなかった。CEX 2,000 mg/kg (p.o.) は 0~6 hr 尿量の減少, 6~24 hr 尿量

Fig. 23 Effect of CXM-AX, CEX and CXM on neuro-muscular transmission in isolated guinea pig diaphragm

● : administration of agents in described concentration

↓ : nerve stimulation ∇ : muscle stimulation

CXM-AX was dissolved in 80% ethanol. (final concentration : 0.08%, 0.8%)



の増加を示した。

Na⁺ 排泄量に対して、CXM-AX は 250 mg/kg 以上で 6~24 hr 排泄量の減少、1,000 mg/kg で 0~6 hr 排泄量の増加を示し、CEX 2,000 mg/kg は 6~24 hr 排泄量の減少を示した。

また、K⁺ および Cl⁻ 排泄量に対して、CXM-AX および CEX は、CXM-AX 2,000 mg/kg で 6~24 hr Cl⁻ 排泄量の減少を示した以外影響を与えなかった。

IV. 考 察

CXM-AX の一般薬理作用をマウス、ラット、モル

モット、ウサギ、ネコあるいはイスを用いて検討し、CEX および CXM と比較を行った。

CXM-AX は 2,000 mg/kg の大量経口投与においても、マウスあるいはラットの一般症状、自発運動量、条件回避反応および体温に著明な影響を及ぼさず、骨格筋弛緩作用、鎮痛作用、睡眠増強作用および抗痙攣作用を示さなかった。またウサギ自発脳波・脳波覚醒反応およびネコ脊髄反射に対しても影響を及ぼさなかったことから、CXM-AX には中枢神経系に対する作用はほとんどないものと考えられる。

Table 10 Effect of CXM-AX and CEX on urinary excretion in rats

Compounds	Dose (mg/kg, p.o.)	n	Time after administration (hr)	Urine volume (ml/100g b.w.)	Electrolyte excretion ($\mu\text{Eq}/100\text{g b.w.}$)			
					Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	
Control	—	11	0-6	3.4±0.2	50±7.6	73±11.9	49±7.2	
			6-24	5.9±1.0	291±12.2	291±16.4	144±11.9	
			0-24	9.3±1.1	341±14.5	364±18.8	194±15.8	
CXM-AX	125	11	0-6	3.2±0.2	69±10.0	66±7.2	46±6.1	
			6-24	7.1±0.8	238±29.5	329±15.5	145±16.1	
			0-24	10.3±0.8	307±34.3	395±20.3	191±19.4	
	250	11	0-6	2.9±0.1	69±9.3	68±9.4	53±8.6	
			6-24	7.3±0.9	214±18.2**	311±12.8	150±10.5	
			0-24	10.2±0.9	283±16.9*	379±11.3	203±11.1	
	500	11	0-6	2.7±0.2*	84±14.3	65±7.0	41±8.3	
			6-24	6.4±1.2	207±14.8**	299±14.9	129±13.3	
			0-24	9.1±1.2	290±19.8	364±16.7	170±13.3	
	1,000	11	0-6	2.4±0.2**	90±14.0*	96±13.8	83±21.7	
			6-24	6.0±1.1	193±16.9**	288±25.3	110±18.9	
			0-24	8.3±1.2	283±17.2*	384±18.8	192±18.0	
	2,000	10	0-6	2.1±0.2**	67±15.9	59±7.1	54±21.0	
			6-24	4.6±0.7	223±17.6**	259±22.1	102±14.5*	
			0-24	6.7±0.7	289±8.8*	318±22.2	156±11.2	
	CEX	2,000	11	0-6	1.6±0.3**	79±27.7	78±8.9	80±27.4
				6-24	10.4±0.9**	199±17.8**	270±16.2	143±12.1
				0-24	12.1±1.0	277±23.9*	348±22.2	223±28.9

Urine was collected at the periods of 0-6 and 6-24 hour after the oral administration of each compound.

Each value represents mean and S.E.

*: P<0.05, **: P<0.01 (from control value)

呼吸・循環器系に対する作用として、CXM-AX 10~100 mg/shot の動脈内投与で、一過性ないし 10~20 min 間持続した後肢血流量の増加が、溶媒 (50% DMF) 投与による増加よりやや強く認められた。CXM の大量 (300~1,000 mg/kg) 静脈内投与時に血流量の増加が認められている (年光ら)⁹⁾ ことから、CXM-AX 動脈内投与時の血流量増加には、循環血中で脱エステル化され生成した CXM による影響も考えられる。しかし、麻酔イヌの呼吸・血圧・心拍数・血流量および心電図波形に対して、CXM-AX は 1,000 mg/kg の経口投与でも影響を及ぼさず、摘出心房の収縮力および拍動数にも影響を及ぼさなかった。

CXM-AX は、頸部交感神経節前線維の電気刺激によるネコ瞬膜収縮反応、麻酔イヌにおける acetylcholine および histamine による血圧降下ならびに adrenaline, noradrenaline および頸動脈閉塞による血圧上昇に影響を及ぼさなかった。これらのことから、CXM-AX は自律神経系に対してほとんど影響しないものと考えられる。

各種平滑筋に対して、CXM-AX は、摘出血管の KCl および BaCl₂ 収縮を 10⁻¹ g/ml で軽度抑制したが摘出回腸、気管および輪筋管に影響を及ぼさなかった。また、摘出妊娠・非妊娠子宮の自動運動はほとんど影響を受けなかったが、acetylcholine 収縮あるいは oxytocin 収縮を CXM-AX 10⁻⁴ g/ml で抑制した。これらの作用は Cefoperazone (高井ら)¹⁰⁾ および Ceftriaxone (渡辺ら)¹¹⁾ でも大量適用時、同様に観察されている。

消化管輸送能に対して、CXM-AX は 2,000 mg/kg の経口投与で有意な亢進を示したが、摘出回腸、生体位胃および回腸運動には影響を及ぼさなかった。また、Cefactor (山本ら)¹²⁾ でも、摘出回腸、生体位胃および回腸運動に影響を及ぼさずに消化管輸送能の亢進が認められている。

横隔膜神経筋標本において、神経刺激による攣縮は CXM-AX によって変化が認められなかったことから、CXM-AX には神経筋接合部に対する作用はないものと考えられる。

CXM-AX は、250 mg/kg 以上の経口投与で 6~24 hr

Na⁺ 排泄量の減少, 500 mg/kg 以上で 0~6 hr 尿量の減少を示した。しかし 0~24 hr の総排泄量としては, 尿量に影響を与えず, 250, 1,000 および 2,000 mg/kg 投与において Na⁺ 排泄量の減少を示すのみであり, この減少も 15~17% 程度であった。

また, CEX 2,000 mg/kg の経口投与でも 0~6 時間尿量の減少, 6~24 hr Na⁺ 排泄量の減少を示し, 0~24 hr の総排泄量として Na⁺ 排泄量の減少を示した。

Cephalosporin 系抗生物質投与で多尿をきたすという報告(人見ら;村岡ら;武田ら)¹³⁻¹⁵⁾もあるが,長谷川ら¹⁶⁾は Cefadroxil および CEX の経口投与で,山本ら¹²⁾は Cefaclor および CEX の経口投与で,さらに山本ら¹⁷⁾は Cefroxadine の腹腔内投与で,0~3 あるいは 0~5 hr 尿量の減少を報告している。このように, CXM-AX による 0~6 hr 尿量の減少は,他の Cephalosporin 系抗生物質投与でも認められ,特に経口投与された時に共通してみられる作用と考えられる。CXM-AX 1,000 mg/kg の十二指腸内投与は,ラット幽門結紮法による胃液分泌を抑制したが,CEX でも抑制が認められ,Cefadroxil (長谷川ら)¹⁶⁾や Cefoperazone (高井ら)¹⁰⁾でも抑制が認められている。

その他, CXM-AX は局所麻酔作用,局所刺激作用および抗炎症作用を示さず,胃粘膜に影響を及ぼさなかった。

以上, CXM-AX の一般薬理作用について検討した結果,本薬物は中枢神経系に対して特記すべき作用を有さず,循環器系,末梢神経系あるいは平滑筋臓器などにみられる影響は,その発現に大量を必要とした。また,これらの影響は既知の Cephalosporin 系抗生物質でも認められており,対照薬物である CEX および CXM との薬理的差異も認められなかった。

文 献

- 1) O'CALLAGHAN, C. H.; R. B. SYKES, D. M. RYAN, R. D. FOORD & P. W. MUGGLETON: Cefuroxime, a new cephalosporin antibiotic. *J. Antibiot.*, 29: 29~37, 1976
- 2) O'CALLAGHAN, C. H.; R. B. SYKES, A. GRIFFITHS & J. E. THORNTON: Cefuroxime, a new cephalosporin antibiotic: Activity *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 9: 511~519, 1976
- 3) NORRBY, R.; J. E. BRORSSON & S. SEEBERG: Comparative study of the *in vitro* antibacterial activity of cefoxitin, cefuroxime and cephaloridine. *Antimicrob. Agents Chemother.* 9: 506~510, 1976
- 4) EYKYN, S.; C. JENKINS, A. KING & I. PHILLIPS: Antibacterial activity of cefuroxime, a new cephalosporin antibiotic, compared with that

of cephaloridine, cephalothin and cefamandole. *Antimicrob. Agents Chemother.* 9: 690~695, 1976

- 5) IRWIN, S.: Comprehensive observational assessment: Ia. A systemic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiological state of the mouse. *Psychopharmacologia (Berl.)* 13: 222~257, 1968
- 6) GANGLOFF, H. & MONNIER, M.: The action of anticonvulsant drugs tested by electrical stimulation of the cortex, diencephalon and rhinencephalon in the unanesthetized rabbit. *EEG Clin. Neurophysiol.* 9: 43~58, 1957
- 7) SAWYER, C. H.; EVERETT, J. W. & GREEN, J. D.: The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. *J. Comp. Neurol.* 101: 801~824, 1954
- 8) DRAIZE, J. H.; WOODARD, G. & CALVERY, H. O.: Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 82: 377~390, 1944
- 9) 年光芳信, 沖山雅彦, 青石美恵子, 藤原 肇, 工藤真理子, 板東丈夫: Cefuroxime sodium の一般薬理作用. *Chemotherapy* 27 (S-6): 111~123, 1979
- 10) 高井 明, 平井嗣郎, 渡辺 勲, 平岩 徹, 阿部典生, 大森雅春, 室田恒夫, 中島幸男, 中田吉孝, 棚田貴久子, 泉田 昇, 田中啓一, 牧野尚子: 新しいセファロsporin系抗生物質 Cefoperazone の一般薬理作用. *Jap. J. Antibiot.* 28: 994~1017, 1980
- 11) 渡辺 寛, 矢島 孝, 浦野俊弘, 田中雄四郎, 山口保子, 佐野文子, 竹内正吉, 中村和雄, 渡辺美登里, 竹本千織, 松浦昭宏, 檜森憲夫, 中村圭二: Ceftriaxone の一般薬理作用. *応用薬理* 27: 1175~1205, 1984
- 12) 山本研一, 内海静雄, 広瀬勝己, 松下 亨, 上田元彦, 堤内正美, 中村益久: Cefaclor の一般薬理作用. *Chemotherapy* 27: 732~753, 1979
- 13) 人見正博, 内田精一, 熊田重敦: Cefazolin sodium の一般薬理作用. *Chemotherapy* 18: 522~527, 1970
- 14) 村岡義博, 狗田忠義, 渡辺 弘, 峰下鏡雄: Cephalixin 投与ラットにみられる多尿と腎集合管上皮ならびに腎乳頭を覆う上皮の変化. *日薬理誌* 68: 84~85, 1972
- 15) 武田 寛, 松村彰一, 宇野 攻, 上田元彦: Cephalothin の大量静脈内投与によるイヌ呼吸, 血圧, 心電図および尿排泄に対する作用. *Jap. J. Antibiot.* 28: 243~262, 1975
- 16) 長谷川嘉成, 武藤紀生, 森田真寿行: Cefadroxil の一般薬理作用. *Jap. J. Antibiot.* 27: 1356~1371, 1979
- 17) 山本博之, 尾崎昌宣, 九鬼基翁, 大山隆樹, 小川弘子, 榎本久美子, 松本千鶴子: 経口 Cephalo-

sporin 剤 7 β -[D-2-Amino-2-(1, 4-Cyclohex-
adienyl)-Acetamido]-3-Methoxy-Ceph-3-Em

-4-Carboxylic Acid (CGP 9000) の一般薬理作
用。応用薬理 17 : 431~454, 1979

GENERAL PHARMACOLOGICAL STUDY ON CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX)

SATOSHI NARITA, MYOKO SAKIHAMA, SANA E TOKIWA,
MISAKO KAKIUCHI and MEGUMI KIMURA
NRI Life Science

YOSHINOBU TOSHIMITSU, HAJIME FUJIWARA, MARIKO KUDO and MAKOTO NISHIMURA
Tokyo Research Laboratories, Shin Nihon Jitsugyo Co., Ltd.

General pharmacological properties of cefuroxime axetil (CXM-AX), a new cephalosporin antibiotic, were studied in experimental animals and the following results were obtained.

CXM-AX, given orally in the doses from 500 to 2,000 mg/kg, did not exert any effect on general behavior, spontaneous locomotion, motor coordination, response to pain, barbital-induced hypnosis, electroshock- or drug-induced convulsions, body temperature or conditioned avoidance response in mice or rats. Oral administration of CXM-AX did not affect spontaneous electroencephalogram in rabbits in the doses from 10 to 100 mg/kg, or spinal reflex in cats in the doses from 300 to 1,000 mg/kg.

Blood pressure, heart rate, respiration and electrocardiogram were not influenced by oral administration of CXM-AX in the doses from 100 to 1,000 mg/kg in anesthetized dogs. CXM-AX at the concentration of 10^{-4} g/ml exerted no effect on motility of isolated atria of guinea pig whereas intra-arterial injection of CXM-AX increased blood flow in hind limb in anesthetized dogs in the doses of not less than 10 mg/shot. Blood pressure response of anesthetized dogs and nictitating membrane contraction of anesthetized cats were not affected by oral administration of CXM-AX in the doses from 100 to 1,000 mg/kg.

CXM-AX at the concentration of 10^{-4} g/ml exerted no effect on spontaneous or drug-induced contractions in isolated ileum of rabbits or isolated ileum, trachea or vas deferens of guinea pigs. Slight inhibitory effect of CXM-AX was observed, at the concentration of 10^{-4} g/ml, on drug-induced contractions in isolated rat uterus and isolated guinea pig aorta. Oral administration of CXM-AX in the doses from 500 to 2,000 mg/kg did not affect spontaneous motility of uterus in anesthetized rats. Although intestinal propulsion in mice was enhanced by CXM-AX in the dose of 2,000 mg/kg, no effect on gastrointestinal motility in anesthetized rabbits was noted.

Gastric juice secretion in rats was decreased by intra-duodenal administration of CXM-AX in the dose of 1,000 mg/kg. In the oral doses of 250 mg/kg or higher, CXM-AX decreased urinary excretion of Na^+ in rats, and, in the doses of 500 mg/kg or higher, it decreased urinary volume. There was no local anesthetic effect, local irritation, anti-inflammatory effect or effect on neuromuscular junction of CXM-AX.

As described above, CXM-AX did not have effect on the central nervous system. Some effects on the cardiovascular system, peripheral nervous system and smooth muscles were observed only in very high doses of CXM-AX.