

CS-807の一般薬理作用

小林晋作¹⁾・上岡利春¹⁾・熊倉清次¹⁾・深見征治¹⁾岩田宜芳¹⁾・森 昌弘¹⁾・川原幸則²⁾三共株式会社 生物研究所¹⁾ 第一生産技術研究所²⁾

新経口用セファロsporin剤であるCS-807およびその活性代謝物であるR-3746の一般薬理作用を、ceftiofurを比較薬として検討した。

CS-807は2000mg/kgの経口または十二指腸内投与において、ラットの尿量および胃液分泌量を軽度減少させた以外には、中枢神経系、呼吸および循環器系、自律神経系、消化器系、および血液には何ら有意な作用を及ぼさなかった。またR-3746も 10^{-4} ~ 10^{-3} g/mlまでの濃度において、平滑筋、血液および骨格筋に有意な作用を及ぼさなかった。これらの成績より、CS-807は安全性の高い薬剤であることが示唆された。

CS-807¹⁾は三共株式会社化学研究所で開発された新しいエステル型経口用セファロsporin剤であり、優れた抗菌活性を示すR-3763の4位カルボン酸にイソプロポキシカルボニルオキシエチルをエステル結合させることにより経口吸収性を高めた薬剤である。CS-807は経口投与後、主に腸壁のエステラーゼにより加水分解され、R-3763として体内に吸収される。

R-3763はグラム陽性菌、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、これまで経口用セファロsporin系薬剤が抗菌力を有していない *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, Indole(陽性)*Proteus* にも抗菌力が及んでいる。また β -Lactamaseにも安定なため本酵素産生株にも抗菌力を有する。

著者らは、CS-807の急性の副作用を予知する目的で、中枢神経系、呼吸および循環器系、自律神経系、平滑筋、骨格筋、泌尿器系、血液およびその他に及ぼす影響などの一般薬理作用について検討したので報告する。

I. 実験材料

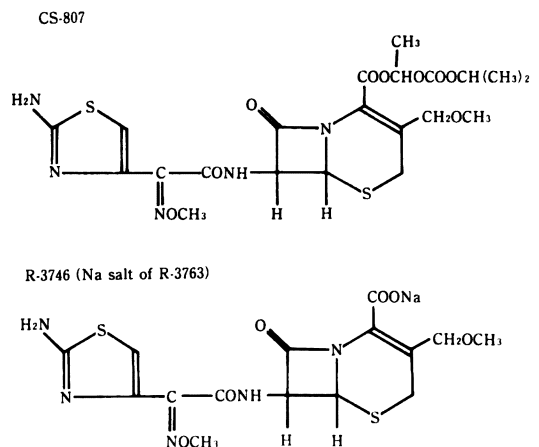
動物：ddY系マウス、Sprague-Dawley系ラット、Hartley系モルモット、日本白色種ウサギ、雑種ネコおよびビーグル犬を用いた。

薬物：CS-807 ((RS)-1-(isopropoxycarbonyloxy)ethyl-(+)-(6R,7R)-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-((Z)-methoxyimino)acetamido)-3-methoxymethyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate)は0.5%のトラガント

末を加えて懸濁液として用いた。CS-807の活性代謝物である脱エステル体のR-3763のNa塩、R-3746は蒸留水に溶解して用いた。比較薬としては、ceftiofur (CCLと略、シオノギ)を用いた。対照群には生理食塩水を投与した。

CS-807およびR-3746の構造式をFig. 1に示す。

Fig. 1 Chemical structure of CS-807 and R-3746



II. 実験方法

1. 中枢神経系に及ぼす影響

1) 一般行動に及ぼす影響

体重22~28gのddY系雄マウスおよび体重230~265

gのSprague-Dawley系雄ラットを1群5匹用いた。動物を金属製観察用ケージに入れ、約3時間静置させた後、薬物を経口投与した。その直後より4時間にわたりIrwin²⁾の行動観察表により行動を観察した。

2) 自発運動に及ぼす影響

体重22~28gのddY系雄マウスを1群18匹用いた。薬物を経口投与と30分後に動物3匹を1群として透明なプラスチックケージ(20×30×13cm)に入れ、60分間の自発運動量をElectronic Motility Meter FC-40(Motron社製)を用いて測定した。

3) Thiopental麻酔に及ぼす影響

体重22~28gのddY系雄マウスを1群10匹用いた。薬物の経口投与と30分後にthiopental sodium 30mg/kgを静脈内投与し、麻酔時間を正向反射の消失を指標として測定した。

4) 抗痙攣作用

体重22~28gのddY系雄マウスを1群10匹用いた。薬物の経口投与と30分後に、動物の両角膜間に1000V, 12.5mA, 0.2秒の電撃またはbemegrid 35mg/kgの皮下投与により痙攣を惹起させ、痙攣発現率を測定した。

5) 筋弛緩作用

体重22~28gのddY系雄マウスを1群10匹用いた。30cmの高さに水平に張った直径1mmの針金に動物を前肢で把握懸垂させ、20秒以上懸垂できた動物のみを用いた。薬物の経口投与後30, 60および120分に同様に懸垂させ、20秒以内に落下したものを筋弛緩作用ありと判定した。

6) 脳波と行動に及ぼす影響

体重330~430gのWistar系雄ラットを用いた。Pentobarbital麻酔下にWoolsey³⁾の脳地図に従い左側運動野(Cm)に銀球皮質電極を植え込み、さらにFifkova⁴⁾らの脳地図に従い、左側背側海馬(HIP, AP:3.0, L:2.5, H:3.5)に1対のステンレス製燃り合わせ型電極(先端直径0.17mm)を刺入して脳波誘導用とし、また頸部板状筋に各1対の釣針型電極を植え込み筋電図誘導用とした。手術後1週間以上経過した後、薬物の経口投与後6時間にわたり、脳波、筋電図ならびに行動の観察を行った。脳波記録は日本光電脳波計(EEG 5113)、行動観察はホームビデオ(ナショナルAG 2220D)によって行った。

7) 体温に及ぼす影響

発熱物質試験用に訓練した体重2.5~3.0 kgの雄性日本白色種ウサギを1群5羽使用した。動物を首架固定して直腸体温をサーミスター温度計にて連続的に測定し

た。体温が38~39.8°Cの範囲内であり、かつ変動のない動物に薬物を経口投与した。

2. 呼吸、循環器系および自律神経系に及ぼす影響

1) 呼吸、血圧、心拍数、心電図および頸動脈血流に及ぼす影響

体重7~11kgのビーグル犬を雌雄の別なく用いた。Pentobarbital sodium 40mg/kgの静脈内注射により麻酔し、背位に固定した。実験中は麻酔維持のため、pentobarbital sodium(3~5 mg/kg/hr)の持続注入を行った。呼吸は、喉頭から気道内に気管チューブを挿入し、呼吸流量計トランスジューサー(日本光電, MFP-1)を介し、血圧は左股動脈内に挿入したカニューレより血圧トランスジューサー(日本光電, MPU-0.5)を介し、心拍数は動脈波によってタコメーター(日本光電, AT-600G)を駆動させ、左頸動脈血流は非観血型プローブ(日本光電, φ3mm)を装着し電磁血流計(日本光電, MF27)によりそれぞれ測定し、レクテグラフ(日本光電, WT-685G)上に同時記録した。心電図はAB誘導法により、心電計(日本光電, Cardiofax)により記録した。薬物は、あらかじめ十二指腸内に挿入したカニューレより投与した。

2) 自律神経系作動物質などによる血圧反応に及ぼす影響

1)と同じイヌを用いて試験した。薬物投与前にnorepinephrine 1~3 μg/kg静注(昇圧), acetylcholine 1~3 μg/kg静注(降圧)および両側頸動脈閉塞1~1.5分(昇圧)を行い、各々の血圧の最大変化をcontrol値とし、薬物の十二指腸内投与後それぞれ30分目にこれをくりかえし、血圧の変化に対する影響を検討した。

3) 頸部交感神経刺激による瞬膜収縮に及ぼす影響

体重3.1~4.5kgの雑種成猫を雌雄の別なく用いた。Pentobarbital sodium 35mg/kgの腹腔内投与により麻酔し、動物を脳定位固定装置上に固定した。pulse幅200μsec, 10msec intervalに100発のpulse(超最大刺激強度)で上頸神経節前線維を刺激して生ずる同側の瞬膜の収縮をひずみトランスジューサーを介して、ペン書きレコーダー上に描記した。薬物の経口投与前および投与と60分後に瞬膜収縮を測定した。

4) 摘出心臓の運動に及ぼす影響

体重300~400gのHartley系雌モルモットを用いた。Pentobarbital Naによる麻酔後heparin(約200u/body)を静脈内投与し、開胸後すばやく心臓を摘出した。摘出した心臓より右心房と右室乳頭筋とを切離し、37°Cに保温し、酸素95%、炭酸ガス5%の混合ガスを飽

和させた Krebs-Henseleit 液中に懸垂した。乳頭筋には180/分の頻度で電気刺激(2msec 持続の矩形波)を与えた。それらの運動はひずみトランスジューサーを介してペン書きオシログラフ上に記録した。薬物は累積的に bath 内に注入した。

3. 平滑筋に及ぼす影響

1) 摘出平滑筋の運動に及ぼす影響

気管筋標本は体重450~500gの Hartley 系雌モルモットより、回腸標本は体重2.6~3.0kgの雄日本白色種ウサギより、輸精管は330~360gの Sprague-Dawley 系ラットより、妊娠および非妊娠子宮はそれぞれ体重300~350g および270~320gの Sprague-Dawley 系ラットより摘出した。妊娠子宮は妊娠後期の動物より、非妊娠子宮は実験日前2日間 estradiol benzoate 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を腹腔内に投与した動物より摘出した。各標本は37°Cに保温し、酸素95%、炭酸ガス5%の混合ガスを通気させたタイロッド液中に懸垂し、その張力はひずみトランスジューサーを介してペン書きオシログラフ上に記録した。薬物は累積的に投与した。

2) 鎮痙作用

330~360gの Sprague-Dawley 系ラットより摘出した輸精管標本において、norepinephrine (1×10^{-5} g/ml) に対する拮抗を、体重450~500gの Hartley 系雄モルモットより摘出した回腸標本において acetylcholine (1×10^{-6} g/ml) および histamine (1×10^{-8} g/ml) に対する拮抗を試験した。いずれも収縮薬の単独での反応を測定した後に洗浄し、薬物を添加した後に再び収縮薬を注入して収縮反応を測定した。収縮力の測定方法は1)と同様であった。

4. 消化器系に及ぼす影響

1) 胃液分泌に及ぼす影響

体重160~200gの Sprague-Dawley 系雄ラットを1群10匹用いた。24時間絶食後(この間水は自由に摂取させた) ether 麻醉下に開腹し、幽門輪部を結紮し再び開腹した⁵⁾。4時間後に再び chloroform による深麻醉で致死させ、胃液を採取して量を測定した。薬物は幽門輪部結紮直後に十二指腸内に投与した。

2) 腸管内輸送能に及ぼす影響

実験前、約18時間絶食した体重24g前後の ddY 系雄マウスを1群10匹用いた。炭素末懸濁液0.1mlを経口投与し、30分後に動物を殺して、全小腸管の長さに対する炭素末の輸送された割合を測定した。薬物は炭素末投与30分前に経口投与した。

3) 排便時間に及ぼす影響

体重28g前後の ddY 系雄マウスを1群10匹用いた。

炭素末懸濁液0.2mlを経口投与し、炭素末の排便されるまでの時間を15分ごとに測定した。薬物は炭素末懸濁液投与30分前に経口投与した。

5. 泌尿器系に及ぼす影響

1) 尿量および電解質排泄に及ぼす影響

体重230±15gの Sprague-Dawley 系雄ラットを1群9匹用いた。実験前18時間絶食させ、水のみ自由に摂取させた。薬物の経口投与後、ラット用採尿ケージに1群3匹ずつ入れ、0~6の各時間および24時間後の排泄尿量を測定した。尿中電解質は0~6および6~24時間尿をそれぞれプールして、Na⁺、K⁺は炎光光度計(Corning EEL, 430型)、Cl⁻はクロライドメーター(Corning EEL, 920型)にて測定した。尿浸透圧は浸透圧計(Precision System, OSMETTE A)で測定した。

6. 血液に及ぼす影響

1) 溶血作用

10名の健康志願者より摂取した血液を用い、赤石法により試験した⁶⁾。あらかじめ、37°Cに加熱した検液1mlに heparin 加入血液0.1mlを混和し、30分間インキュベーション後遠心分離し、上澄液の O.D. を540 m μ の波長により、分光光度計(日立124型)で測定し、溶血率を算出した。

2) 血液凝固に及ぼす影響

体重225~250gの Sprague-Dawley 系雄ラットを1群10匹用いた。薬物の経口投与30分後に pentobarbital 麻醉下に腹大動脈より3.8% sodium citrate 加比:1/10血液を腹大動脈より採取し、1400gで15分間遠心分離し、血漿を得た。プロトロンビン時間(PT)は37°Cに温めておいた thromboplastin 液0.2mlと血漿0.1mlを混和し、コアグマスター(三共)を用いて凝固時間を測定した。活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)は、血漿0.1mlと Platelin plus activator (WARNER LAMBERT)0.1mlとを混和し、37°Cで3~5分間加混し、これに0.025M CaCl₂ 0.1mlを加えてコアグマスターで凝固時間を測定した。

3) 血小板凝集に及ぼす影響

体重225~250gの Sprague-Dawley 系雄ラットを1群10匹用いた。薬物の経口投与30分後に pentobarbital 麻醉下に腹大動脈より3.8% sodium citrate 加(1/10量)血液を採取し、125gで15分間遠心分離して上清より多血小板血漿(PRP)を得、残りを1400gで15分間遠心し、乏血小板血漿(PPP)を得た。凝集剤には ADP(Sigma)を用い、凝集率がおおよそ20および60%になるような濃度(1.25および5 μM)とした。PRPに

Table 1 Influence of CS-807 and CCL on the spontaneous locomotor activity in mice

Drug	Dose (mg/kg,p.o.)	Group	Locomotor activity (count, mean \pm S.E.)
CS-807	Control	6	2722 \pm 187
	25	6	2508 \pm 264
	100	6	2238 \pm 165
	500	6	2324 \pm 229
	2000	6	2658 \pm 230
CCL	Control	6	1744 \pm 254
	25	6	1877 \pm 222
	100	6	2086 \pm 165
	500	6	1859 \pm 169
	2000	6	1758 \pm 228

§ : Determined for 60min starting from 30min after drug administration.
Each group consisted of 3 animals.

Table 2 Influence of CS-807 and CCL on the thiopental-induced anesthesia in mice

Drug	Dose (mg/kg,p.o.)	N	Duration of anesthesia (sec, mean \pm S.E.)	Percent change from control
CS-807	Control	10	185 \pm 5	
	25	10	190 \pm 12	+ 3
	100	10	197 \pm 8	+ 7
	500	10	200 \pm 8	+ 9
	200	10	188 \pm 9	+ 1
CCL	Control	10	238 \pm 19	
	25	10	226 \pm 16	- 5
	100	10	233 \pm 16	- 2
	500	10	244 \pm 17	+ 3
	2000	10	280 \pm 16	+ 18

Table 3 Influence of CS-807 and CCL on the electroshock-or bemegride-induced convulsions in mice

Drug	Dose (mg/kg,p.o.)	N	Incidence of convulsions (%)	
			Electroshock	Bemegride
CS-807	Control	10	100	90
	25	10	100	80
	100	10	100	100
	500	10	100	100
	2000	10	100	90
CCL	Control	10	100	90
	25	10	100	90
	100	10	100	100
	500	10	100	100
	2000	10	100	100

Table 4 Muscle relaxant effects of CS-807 and CCL determined by the traction test in mice

Drug	Dose (mg/kg,p.o.)	N	Failure of traction (%)		
			Time after administration		
			30min	60min	120min
CS-807	Control	10	0	0	0
	25	10	0	0	0
	100	10	0	0	0
	500	10	0	0	0
	2000	10	0	0	0
CCL	Control	10	0	0	0
	25	10	0	0	0
	100	10	0	0	0
	500	10	0	0	0
	2000	10	0	0	0

Table 5 Influence of CS-807 and CCL on the temperature in rabbits

Drug	Dose (mg/kg,p.o.)	Change of temperature (°C, mean ± S.E., n=5)						
		Time after administration (hr)						
		0.25	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0
CS-807	10	-0.06 ±0.06	-0.12 ±0.07	-0.06 ±0.05	-0.02 ±0.07	0.14 ±0.05	0.16 ±0.09	0.20 ±0.13
		100	-0.08 ±0.04	-0.08 ±0.04	-0.02 ±0.02	0.14 ±0.02	0.14 ±0.07	0.20 ±0.10
	1000	0.08 ±0.02	0.12 ±0.02	0.14 ±0.04	0.12 ±0.04	0.24 ±0.03	0.28 ±0.04	0.26 ±0.07
CCL	10	-0.04 ±0.02	-0.04 ±0.05	0.00 ±0.12	0.00 ±0.11	0.08 ±0.04	0.12 ±0.04	0.14 ±0.04
		100	0.02 ±0.04	-0.08 ±0.07	0.02 ±0.09	0.02 ±0.06	0.10 ±0.07	0.16 ±0.07
	1000	0.04 ±0.02	-0.06 ±0.06	-0.10 ±0.06	-0.08 ±0.04	0.04 ±0.04	0.10 ±0.10	0.12 ±0.08

ADPを加え、血小板凝集度を吸光度の減少(O. D.: 600 $m\mu$)により aggregometer (理化電機)で測定した。

7. 横隔膜神経筋標本に及ぼす影響

体重230~330gのSprague-Dawley系雄ラット用い、Buelbring⁷⁾の方法により測定した。断頭、放血して致死せしめた後、横隔膜神経-筋標本を摘出し、38°Cに保温し、酸素95%、炭酸ガス5%の混合ガスを通気させたタイロッド液中に懸垂した。Initial tensionを1

gとし、筋の張力はひずみトランスジューサーを介して等長的にインク書きオシログラフ上に記録した。神経刺激は5 V(または10V)、0.1m sec持続の矩形波により10秒ごとに行った。薬物は累積的に投与した。

8. 血糖値に及ぼす影響

体重260~300gのSprague-Dawley系雄ラットを1群10匹用いた。採血は薬物経口投与直前、および投与後1, 2および4時間目に尾静脈より25 μ lずつ行った。

Table 6 Influence of CS-807 on hemodynamic parameters in the anesthetized dog

Dose (mg/kg, i.d.)	Time	HR (beats/min)	MBP (mmHg)	Resp (cycles/min)	CF (ml/min)	Resist (mmHg·min/ml)
25	Before	149±14	127±5	5.6±0.7	155±10	0.83±0.05
	5 min	146±14	127±5	5.9±0.8	157±10	0.81±0.05
	10 min	145±12	125±6	5.5±0.9	156±8	0.81±0.04
	15 min	146±13	126±6	5.4±0.7	159±8	0.80±0.04
	20 min	144±13	126±6	5.6±0.7	157±8	0.81±0.04
	30 min	143±14	126±6	5.8±1.0	152±7	0.83±0.04
	45 min	145±13	126±5	5.6±0.9	155±6	0.82±0.04
	60 min	143±12	127±5	5.5±0.9	153±6	0.83±0.04
1000	Before	141±14	126±5	5.3±0.9	148±5	0.85±0.02
	5 min	140±13	127±4	5.8±0.9	155±7	0.82±0.03
	10 min	141±12	126±4	5.8±0.9	157±8	0.81±0.03
	15 min	141±12	125±4	6.0±1.1	156±8	0.81±0.04
	20 min	141±12	126±4	5.5±0.9	158±8	0.80±0.03
	30 min	144±11	124±2	5.9±0.8	156±8	0.80±0.03
	45 min	141±12	122±2	6.1±1.0	151±8	0.81±0.03
	60 min	142±10	122±2	5.3±0.9	156±6	0.79±0.02

Each value (mean±S.E.) from 4 experiments

Time: Time after administration, HR: Heart rate, MBP: Mean blood pressure,

Resp: Respiration, CF: Carotid blood flow, Resist: Resistance of the carotid artery.

動物は薬物投与1時間前に絶食させた。血糖値は Glucose-oxidase-catalase 法⁹⁾によりグルコースアナライザー (YSI社)を用いて測定した。

9. 局所麻酔作用

体重400g前後の Hartley系雄モルモットを1群10匹使用し、角膜刺激法で試験した。検液投与前に片方の眼の中心部および周囲4ヵ所(合計5ヵ所)の角膜に1/3注射針のマンドリンを垂直に当て一定の強さの刺激を与えて確実に角膜反射(瞬目反応)を示す動物のみを用いた。薬物は0.1mlを眼結膜囊に滴下した。5, 10, 20および30分後に5ヵ所の角膜刺激を行い、3ヵ所以上角膜反射が消失した場合を局所麻酔作用ありと判定した。

10. 局所刺激性

体重2.5kg前後の日本白色種雄ウサギを1群3羽用い、Draize法⁹⁾および Kay and Calandra法¹⁰⁾を準用して試験した。動物を首枷固定台に固定し、右眼の下眼瞼を引っ張って結膜囊内に検液0.1mlを点眼したのち、約30秒間眼瞼を保持し、検液の流出を防止した。

左眼は無処置で対照とした。眼粘膜刺激性は点眼後7日間観察した。

1) 統計学的処置

有意差は Student's *t* 検定により算出した。

III. 実験成績

1. 中枢神経系に及ぼす影響

1) 一般行動に及ぼす影響

マウスに CS-807および CCL を25, 100, 500, 1000, 2000および4000mg/kgの用量で経口投与したが、CS-807の4000mg/kg群において投与後0.5および1時間において body tone の軽度な低下が観察されたのみで、他に明らかな変化は認められなかった。

ラットに CS-807および CCL を25, 100, 500, 1000, 2000および4000mg/kgの用量で経口投与したが、明らかな変化は認められなかった。

2) 自発運動に及ぼす影響

Table 1に示されるように、CS-807および CCL の25, 100, 500および2000mg/kgの経口投与は、マウスの自発運動量に有意な影響を及ぼさなかった。

3) Thiopental麻酔に及ぼす影響

Table 2に示されるように、CS-807および CCL の25, 100, 500および2000mg/kgの経口投与は、マウスにおける thiopental 麻酔時間に有意な影響を及ぼさなかった。

4) 抗痙攣作用

Table 3に示されるように、CS-807および CCL の25, 100, 500および2000mg/kgの経口投与は、マウスにおける電撃痙攣および bemegride 痙攣に対して、抗痙攣作用を示さなかった。

5) 弛緩作用

Table 4に示されるように、CS-807および CCL の25, 100, 500および2000mg/kgの経口投与により、マ

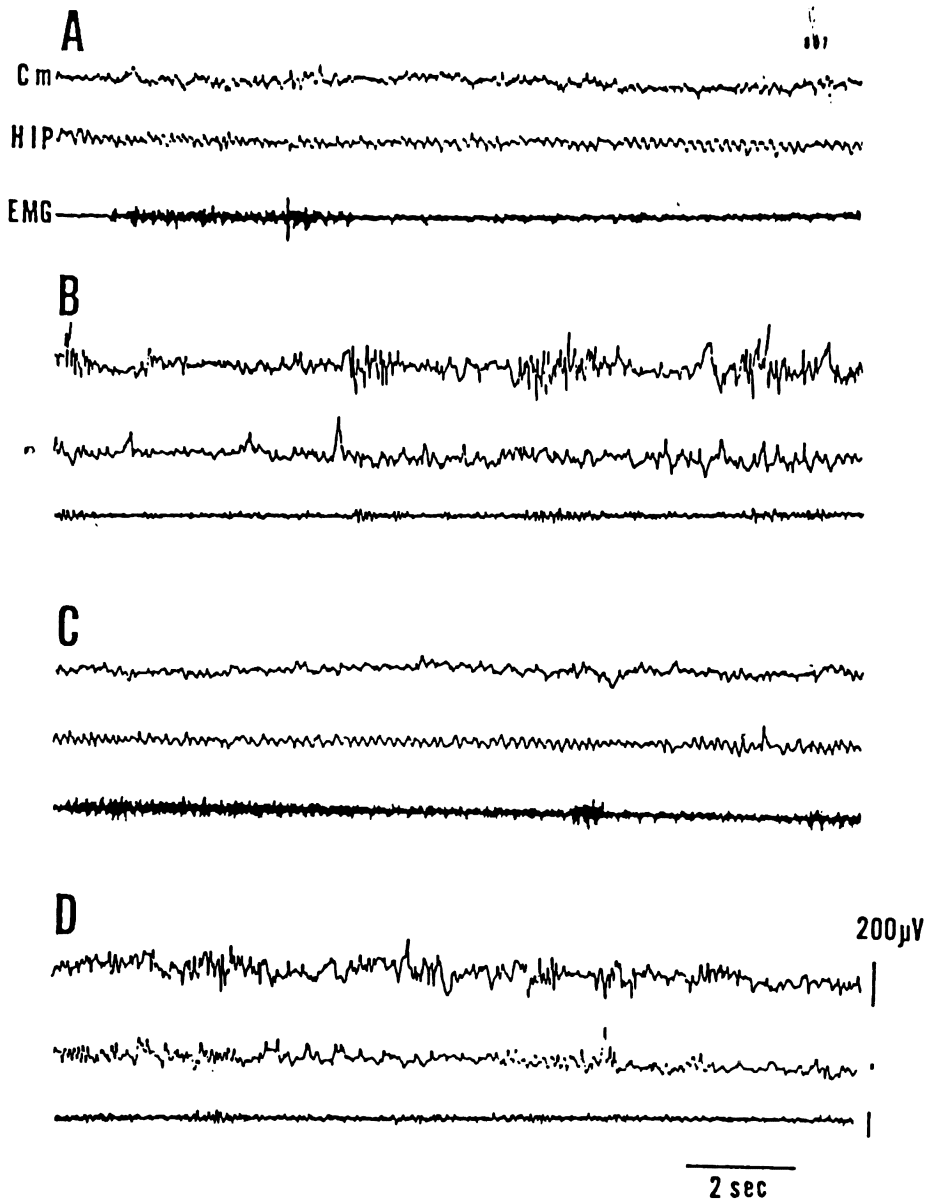


Fig. 2 Influence of CS-807 on the EEG and EMG of an unanesthetized rat with chronically implanted electrodes

A: Before administration (Awake phase).

B: Before administration (Slow wave sleep phase).

C: 50 min after an oral administration of 2000 mg/kg of CS-807 (Awake phase).

D: 61 min after (Slow wave sleep phase).

Cm: Motor cortex,

HIP: Hippocampus,

EMG: Electromyogram

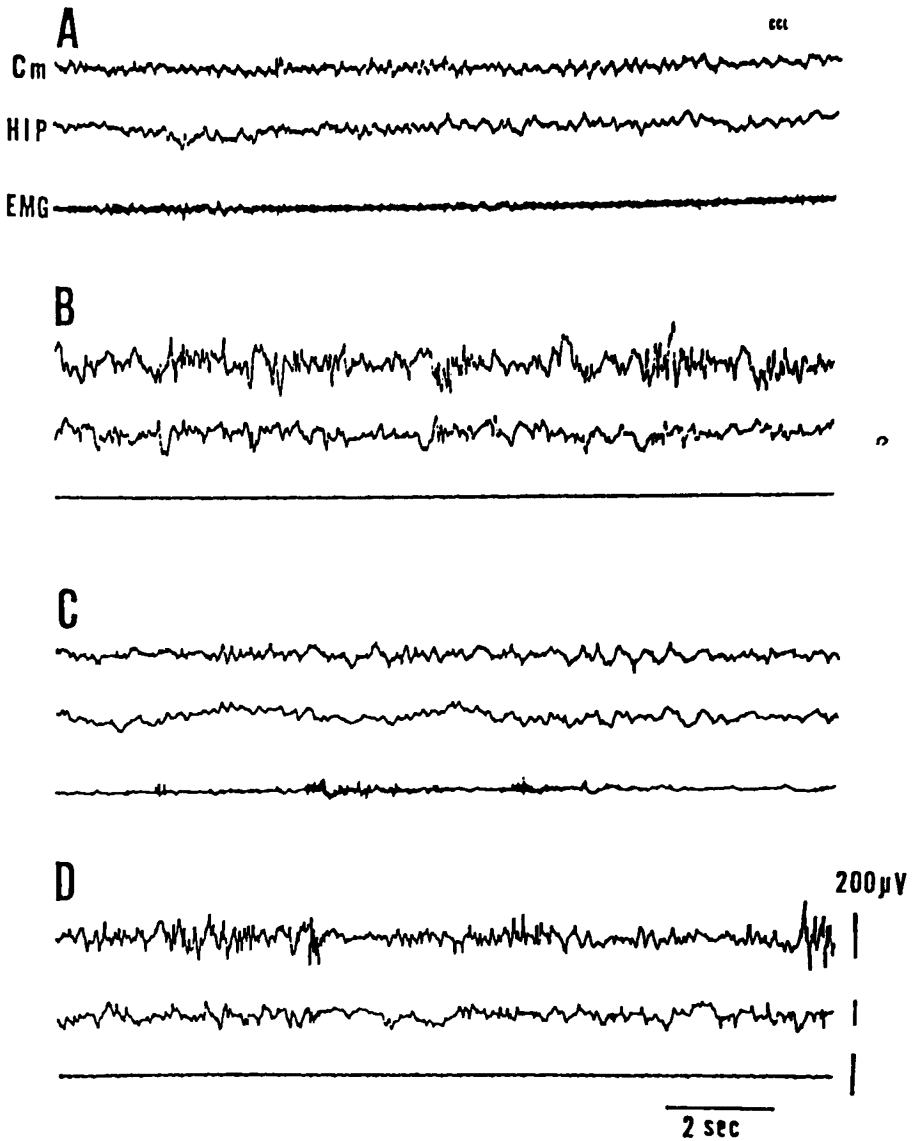


Fig. 3 Influence of CCL on the EEG and EMG of an unanesthetized rat with chronically implanted electrodes

A: Before administration (Awake phase).

B: Before administration (Slow wave sleep phase).

C: 53 min after an oral administration of 2000 mg/kg of CCL (Awake phase).

D: 111 min after (Slow wave sleep phase).

Cm: Motor cortex.

HIP: Hippocampus.

EMG: Electromyogram

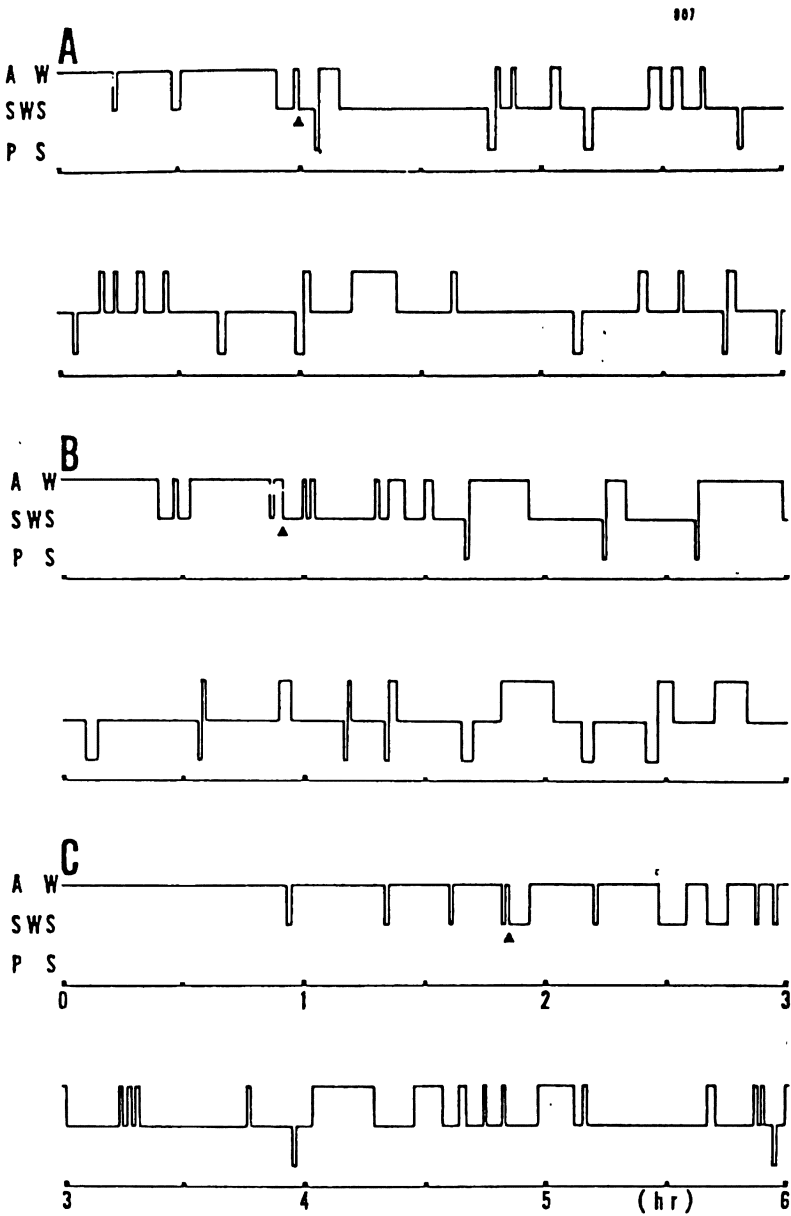


Fig. 4 Influence of CS-807 and CCL on the arousal-sleep cycle of the rat

A: Control,
 B: CS-807 2000 mg/kg, p.o.,
 C: CCL 2000 mg/kg, p.o.,
 AW: Awake phase,
 SWS: Slow wave sleep phase,
 PS: Paradoxical sleep phase.
 ▲: Onset of sleep

ウスにおいて弛緩作用は認められなかった。

6) 脳波と行動に及ぼす影響

無麻酔無拘束のラットに CS-807および CCLの2000

mg/kgを経口投与し、6時間にわたる記録を解析したところ、自発性脳波の覚醒および睡眠の各ステージにおける脳波のパターンに対して特記すべき変化が認められ

Table 7 Influence of CCL on hemodynamic parameters in the anesthetized dog

Dose (mg/kg,i.d.)	Time	HR (beats/min)	MBP (mmHg)	Resp (cycles/min)	CF (ml/min)	Resist (mmHg·min/ml)
25	Before	144±17	124±7	4.1±0.3	134±6	0.94±0.09
	5 min	148±16	126±6	4.3±0.2	137±8	0.93±0.09
	10 min	145±17	129±6	4.3±0.3	142±10	0.93±0.09
	15 min	148±17	128±6	4.3±0.3	141±9	0.93±0.09
	20 min	146±15	131±7	4.3±0.3	142±7	0.94±0.08
	30 min	145±14	128±6	4.3±0.3	138±7	0.94±0.07
	45 min	146±12	128±6	4.3±0.3	136±4	0.95±0.05
	60 min	148±17	128±7	4.4±0.2	137±4	0.94±0.07
1000	Before	143±18	130±7	4.3±0.4	144±9	0.91±0.03
	5 min	148±19	132±8	4.1±0.3	148±10	0.90±0.04
	10 min	144±17	133±8	4.1±0.5	151±10	0.89±0.03
	15 min	148±18	133±8	4.1±0.3	151±11	0.89±0.05
	20 min	146±18	131±7	4.3±0.4	151±9	0.88±0.04
	30 min	143±20	130±7	4.2±0.3	148±9	0.89±0.04
	45 min	143±19	131±6	4.3±0.5	145±9	0.91±0.05
	60 min	144±19	130±7	4.3±0.4	147±8	0.89±0.03

Each value (mean±S.E.) from 4 experiments.

Time: Time after administration, HR: Heart rate, MBP: Mean blood pressure.

Resp: Respiration, CF: Carotid blood flow, Resist: Resistance of the carotid artery.

なかった(Fig. 2, 3)。また行動上においても特記すべき変化は認められなかった。Fig. 4 に示されるように覚醒-睡眠サイクルの解析では、CS-807の投与により総徐波睡眠時間および総逆説睡眠時間の軽度減少傾向が認められた。CCLの投与では、入眠時間の延長、総覚醒時間の増加、総徐波睡眠時間および総逆説睡眠時間の減少が見られた。

7) 体温に及ぼす影響

Table 5 に CS-807または CCL を投与して5時間後までの投与前からの体温の変化値を示した。CS-807および CCLともに10, 100および1000mg/kgの経口投与により、ウサギの正常体温に有意な影響を及ぼさなかった。

2. 呼吸、循環器系および自律神経系に及ぼす影響

1) 呼吸、血圧、心拍数、心電図および頸動脈血流に及ぼす影響

Table 6, 7 および Fig. 5 に示されるように、CS-807および CCLの25および1000mg/kgの十二指腸内投与は、投与後60分間の麻酔犬の呼吸数、平均血圧、心拍数、頸動脈血流および心電図に有意な影響を及ぼさなかった。

2) 自律神経系作動物質などによる血圧反応に及ぼす影響

Table 8 に示されるように、CS-807および CCLの25および1000mg/kgの十二指腸内投与は、麻酔犬の

norepinephrine による昇圧、acetylcholine による降圧および両側頸動脈閉塞による昇圧反応に対して、有意な影響を及ぼさなかった。

3) 頸部交感神経刺激による瞬膜収縮に及ぼす影響

Fig. 6 に示されるように、麻酔ネコにおいて CS-807 および CCLの1000mg/kgの経口投与は、上頸神経節前線維の電気刺激による瞬膜収縮に対して、有意な影響を及ぼさなかった。

4) 摘出心臓の運動に及ぼす影響

モルモット摘出右室乳頭筋の収縮力および右心房の心拍数に対し、R-3746および CCLは $1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-4}$ g/mlの濃度で軽度(1~13%)の抑制傾向を示した。

3. 平滑筋に及ぼす影響

1) 摘出平滑筋の運動に及ぼす影響

Fig. 7, 8, 9, 10および11に示すように、R-3746および CCLは 1×10^{-3} g/mlまでの濃度において、摘出モルモット気管筋、ウサギ回腸、ラット輸精管、ラット妊娠、および非妊娠子宮の自発運動または張力に対して明らかな影響を及ぼさなかった。

2) 鎮座作用

Table 9 に示されるように、R-3746および CCLは 1×10^{-3} g/mlの濃度において、摘出モルモット回腸のacetylcholine および histamine による収縮および摘出ラット輸精管のnorepinephrine による収縮に対してほとんど拮抗作用を示さなかった。

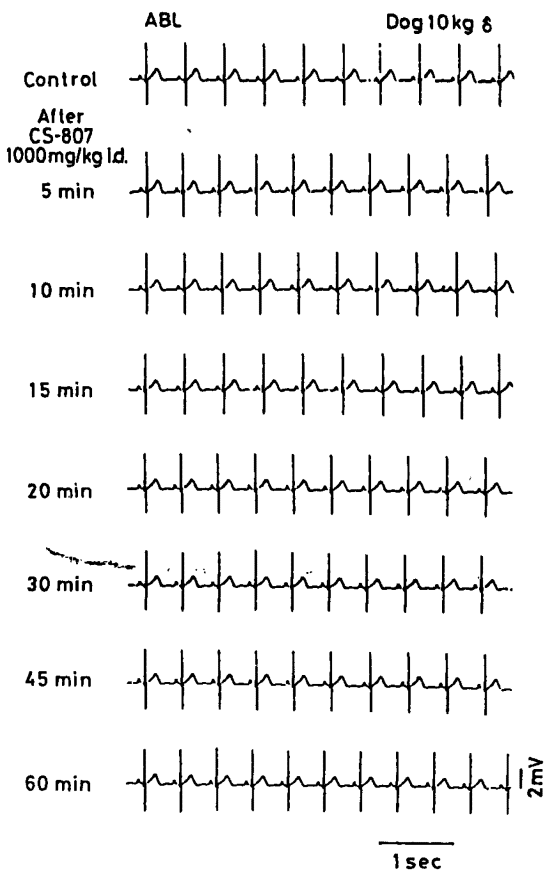


Fig. 5 Influence of CS-807 administered intraduodenally on the electrocardiogram of an anesthetized dog.

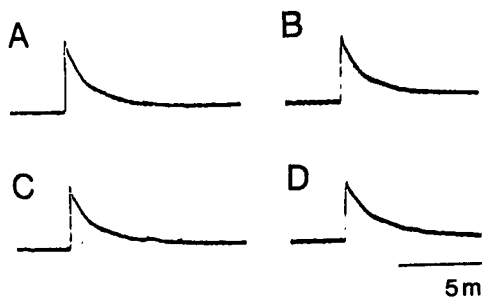


Fig. 6 Influence of CS-807 and CCL on the contraction of the nictitating membrane induced by electrical stimulation of the sympathetic nerve in the cat.

A, B: Before and 60 min after an i.d. administration of 1000 mg/kg of CS-807, respectively.

C, D: Before and 60 min after an i.d. administration of 1000 mg/kg of CCL, respectively.

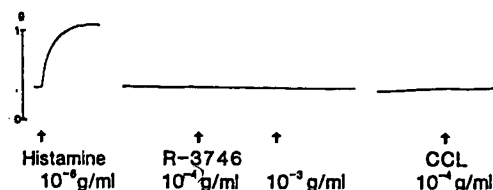


Fig. 7 Influence of R-3746 and CCL on the isolated tracheal muscle of guinea pig.

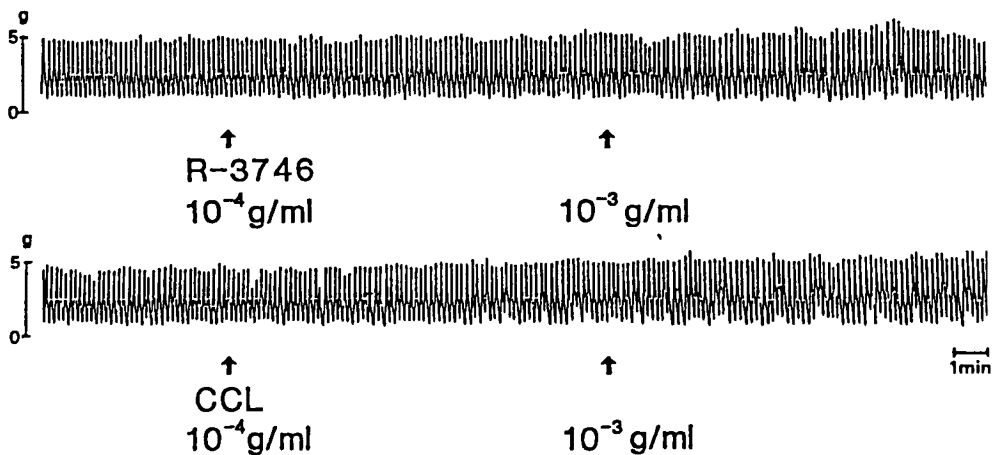


Fig. 8 Influence of R-3746 and CCL on the spontaneous motility of isolated ileum of rabbit

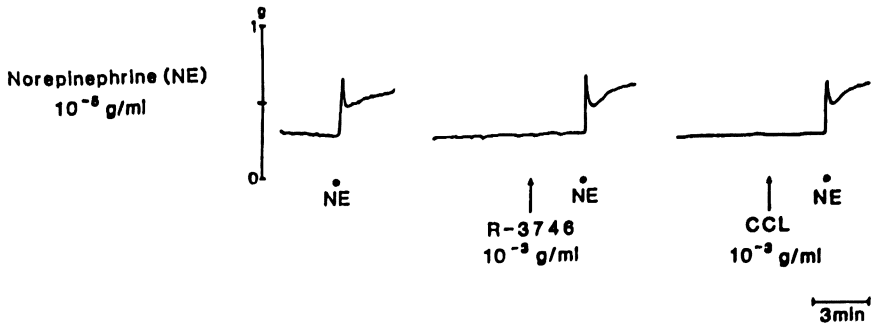


Fig. 9 Influence of R-3746 and CCL on the isolated vas deferens of rat

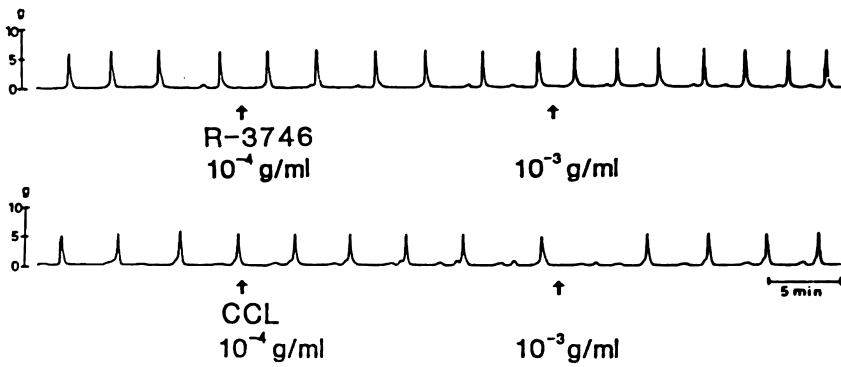


Fig. 10 Influence of R-3746 and CCL on the spontaneous motility of isolated uterus of non-pregnant rat

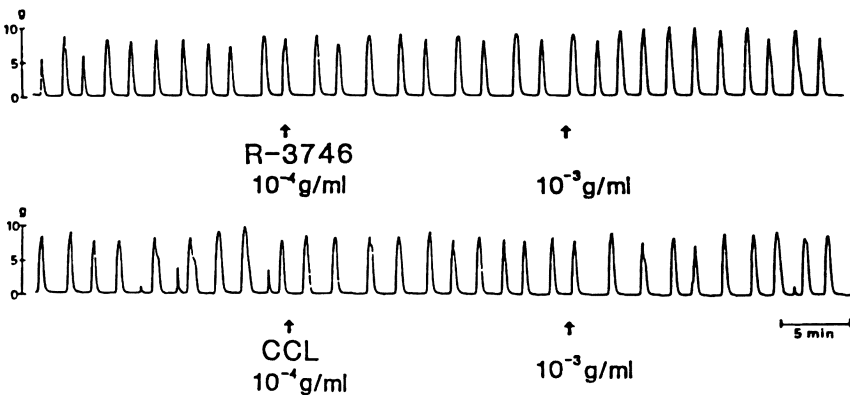


Fig. 11 Influence of R-3746 and CCL on the spontaneous motility of isolated uterus of pregnant rat

4. 消化器系に及ぼす影響

1) 胃液分泌に及ぼす影響

Table 10に示されるように、ラットの胃液分泌量に対してCS-807は25, 100, 500mg/kgの十二指腸内投与では有意な影響を及ぼさなかったが、2000mg/kgで

は45%と有意な抑制作用を示した。一方CCLは、25 mg/kgでは有意な影響を及ぼさなかったが100 mg/kgの用量より有意な抑制作用を示した。

2) 腸管内輸送能に及ぼす影響

Table 11に示されるように、マウスの腸管内輸送能

Table 8 Influence of CS-807 and CCL on the blood pressure response to norepinephrine, acetylcholine and the bilateral carotid occlusion in the anesthetized dog

Drug	Dose (mg/kg.i.d.)	Response in mmHg to		
		Norepinephrine (1~3 μ g/kg i.v.)	Acetylcholine (1~3 μ g/kg i.v.)	Carotid occlusion (1~1.5min)
CS-807	Control	37 \pm 4	-46 \pm 4	35 \pm 2
	25	36 \pm 4	-48 \pm 4	36 \pm 2
	Control	34 \pm 4	-47 \pm 2	37 \pm 2
	1000	36 \pm 2	-46 \pm 4	33 \pm 3
CCL	Control	41 \pm 4	-43 \pm 3	37 \pm 5
	25	39 \pm 2	-47 \pm 5	41 \pm 5
	Control	43 \pm 2	-43 \pm 4	42 \pm 4
	1000	41 \pm 1	-50 \pm 5	36 \pm 5

Each value (mean \pm S.E.) from 4 experiments.

Table 9 Spasmolytic effects of R-3746 and CCL in the isolated organ

Drug	Conc (g/ml)	Inhibitory ratio (%) * against		
		Ach (1 \times 10 ⁻⁸ g/ml)	Hist (1 \times 10 ⁻⁸ g/ml)	NE (1 \times 10 ⁻⁵ g/ml)
		Guinea pig ileum		Rat vas deferens
R-3746	1 \times 10 ⁻³	0.5	3.6	4.3
CCL	1 \times 10 ⁻³	0.4	9.1	3.1

* : Mean of 5 determinations.

Ach : Acetylcholine, Hist : Histamine, NE : Norepinephrine

Table 10 Influence of CS-807 and CCL on the gastric secretion in rats

Drug	Dose (mg/kg.i.d.)	N	Gastric secretion (ml/100g/4hr, mean \pm S.E.)	Percent change from control	P
Control	-	10	3.4 \pm 0.3	-	-
CS-807	25	10	3.1 \pm 0.4	- 0.8	
	100	10	3.2 \pm 0.4	- 0.7	
	500	10	2.9 \pm 0.3	-16	
	2000	10	1.9 \pm 0.3	-45	< 0.01
Control	-	10	4.3 \pm 0.3	-	-
CCL	25	10	3.9 \pm 0.3	-11	
	100	10	2.4 \pm 0.2	-44	< 0.01
	500	10	1.3 \pm 0.1	-70	< 0.01
	2000	10	0.7 \pm 0.1	-84	< 0.01

Table 11 Influence of CS-807 and CCL on the intestinal propulsion in mice

Drug	Dose (mg/kg,p.o.)	N	Percentage traversed by charcoal powder (mean \pm S.E.)	Percent change from control	P
Control	-	10	53.4 \pm 2.9	-	-
	25	10	61.0 \pm 2.2	+14	
CS-807	100	10	60.7 \pm 2.8	+14	
	500	10	56.4 \pm 2.2	+ 5.6	
	2000	10	59.2 \pm 2.6	+11	
Control	-	10	57.0 \pm 2.7	-	-
	25	10	56.2 \pm 3.6	- 1.4	
CCL	100	10	60.5 \pm 4.2	+ 6.1	
	500	10	64.5 \pm 2.7	+13	
	2000	10	47.3 \pm 2.8	-17	

Table 12 Influence of CS-807 and CCL on the defecation time in mice

Drug	Dose (mg/kg,p.o.)	N	Defecation time of charcoal powder (min,mean \pm S.E.)	Percent change from control
Control	-	10	430 \pm 53	-
	25	10	436 \pm 57	+ 1.5
CS-807	100	10	472 \pm 44	+ 9.7
	500	10	369 \pm 52	-14
	2000	10	446 \pm 40	+ 3.7
Control	-	10	500 \pm 33	-
	25	10	535 \pm 26	+ 7.0
CCL	100	10	455 \pm 48	- 9.0
	500	10	483 \pm 31	- 3.4
	2000	10	485 \pm 29	- 2.9

に対して、CS-807は25, 100, 500および2000mg/kgの経口投与で有意な影響を及ぼさなかった。CCLは2000mg/kgで軽度ながら有意な遅延が見られた。

3) 排便時間に及ぼす影響

Table 12に示されるように、マウスの排便時間に対して、CS-807およびCCLの25, 100, 500および2000mg/kgまでの経口投与で有意な影響を及ぼさなかった。

5. 泌尿器系に及ぼす影響

Table 13にその成績を示した。ラットにおいてCS-807の25および100mg/kgの経口投与では、尿量、電解質濃度、総量および尿浸透圧に明らかな影響を及ぼさなかった。500mg/kgでは0~6時間尿の軽度ながら有意の浸透圧上昇および6~24時間尿のCl⁻排泄増加がみられた。2000mg/kgでは軽度ながら有意な尿量の減少、K⁺の排泄増加、尿浸透圧の増加が認められた。

CCLの100mg/kg以上の経口投与により、尿量の減少、Na⁺排泄の減少、K⁺、Cl⁻排泄の増加、尿浸透圧の増加が見られた。

6. 血液に及ぼす影響

1) 溶血作用

Table 14に示されるように、RS-3746およびCCLは10⁻⁶~10⁻³g/mlの濃度において、人血に対して溶血作用を示さなかった。

2) 血液凝固に及ぼす影響

Table 15に示されるように、CS-807およびCCLは25, 100, 500および2000mg/kgの経口投与において、ラットのPTおよびAPTTに有意な影響を及ぼさなかった。

3) 血小板凝集に及ぼす影響

Table 16に示されるように、CS-807およびCCLは

Table 13 Influence of CS-807 and CCL on urine volume, osmotic pressure and electrolytes in rats

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	Volume (ml/3 rats)	Osmotic Pressure (mOsm)	Total Na ⁺	Total K ⁺ (μ Eq/3rats)	Total Cl ⁻
(0-6 hr urine)						
Control	-	9.5 \pm 0.8	969 \pm 30	1371 \pm 179	802 \pm 51	1988 \pm 180
CS-807	25	10.5 \pm 0.5	927 \pm 46	1648 \pm 67	704 \pm 83	2246 \pm 40
	100	10.5 \pm 0.6	908 \pm 11	1591 \pm 108	815 \pm 77	2210 \pm 140
	500	8.0 \pm 0.8	1250 \pm 91*	1242 \pm 105	754 \pm 7	1796 \pm 76
	2000	5.5 \pm 0**	1780 \pm 58**	766 \pm 115*	946 \pm 67	1324 \pm 171
(6-24 hr urine)						
Control	-	11.3 \pm 1.7	1799 \pm 162	2604 \pm 284	1449 \pm 109	1996 \pm 136
CS-807	25	10.3 \pm 0.2	2012 \pm 31	2665 \pm 80	1730 \pm 68	2158 \pm 76
	100	11.2 \pm 0.6	1915 \pm 129	2767 \pm 79	1652 \pm 102	2218 \pm 166
	500	11.5 \pm 0.5	2115 \pm 139	2949 \pm 124	1784 \pm 52	2612 \pm 127*
	2000	9.5 \pm 0.9	2125 \pm 43	2464 \pm 246	1841 \pm 103	2397 \pm 50
(0-24 hr urine)						
Control	-	20.8 \pm 2.2		3975 \pm 372	2250 \pm 143	3984 \pm 244
CS-807	25	20.8 \pm 0.4		4313 \pm 98	2435 \pm 114	4404 \pm 39
	100	21.7 \pm 1.2		4358 \pm 30	2467 \pm 138	4428 \pm 139
	500	19.5 \pm 1.2		4191 \pm 115	2538 \pm 50	4408 \pm 51
	2000	15.0 \pm 0.9		3230 \pm 296	2787 \pm 41*	3721 \pm 212
(0-6 hr urine)						
Control	-	11.7 \pm 0.2	809 \pm 23	1290 \pm 87	932 \pm 37	1864 \pm 117
CCL	25	10.5 \pm 1.8	1001 \pm 88	1437 \pm 155	1016 \pm 54	1989 \pm 124
	100	7.5 \pm 0.9**	1326 \pm 87**	980 \pm 53*	1044 \pm 148	1786 \pm 198
	500	7.2 \pm 0.3**	1400 \pm 32**	772 \pm 116*	1160 \pm 104	1725 \pm 135
	2000	8.3 \pm 0.9**	1516 \pm 205**	1114 \pm 196	1371 \pm 60**	2512 \pm 118
(6-24 hr urine)						
Control	-	9.3 \pm 0.4	1939 \pm 123	2161 \pm 160	1456 \pm 173	1635 \pm 192
CCL	25	9.0 \pm 0.5	2276 \pm 157	2305 \pm 63	1414 \pm 78	1896 \pm 69
	100	9.5 \pm 0.6	2114 \pm 115	2230 \pm 155	1568 \pm 105	1998 \pm 35
	500	10.7 \pm 0.4	2107 \pm 169	2366 \pm 44	1621 \pm 29	3326 \pm 130**
	2000	10.2 \pm 0.7	2252 \pm 303	1598 \pm 83*	1465 \pm 82	3994 \pm 288*
(0-24 hr urine)						
Control	-	21.0 \pm 0.5		3451 \pm 100	2388 \pm 179	3499 \pm 130
CCL	25	19.5 \pm 2.3		3472 \pm 118	2430 \pm 94	3885 \pm 77
	100	17.0 \pm 0.3		3209 \pm 105	2612 \pm 55	3784 \pm 221
	500	17.8 \pm 0.6		3138 \pm 158	2781 \pm 113	5051 \pm 15*
	2000	18.5 \pm 1.6		2712 \pm 115**	2835 \pm 119	6506 \pm 192**

Each value indicates mean \pm S.E. from 3 determinations

** : p<0.01, * : p<0.05

Table 14 Hemolytic effects of R-3746 and CCL on human erythrocytes determined by Akaishi's method

Drugs	Conc. (g/ml)	Optical density (mean \pm S.E., N=10)	Hemolytic ratio (%)
R-3746	10^{-6}	0.12 \pm 0.006	0.95
	10^{-5}	0.13 \pm 0.005	1.00
	10^{-4}	0.14 \pm 0.01	1.10
	10^{-3}	0.14 \pm 0.02	1.10
CCL	10^{-6}	0.13 \pm 0.02	1.00
	10^{-5}	0.15 \pm 0.01	1.20
	10^{-4}	0.13 \pm 0.01	1.00
	10^{-3}	0.13 \pm 0.01	1.00
Saline	—	0.11 \pm 0.002	0.87
Distilled water	—	12.66 \pm 0.7	100

Table 15 Influence of CS-807 and CCL on the blood coagulation in rats

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	Prothrombin time (sec, mean \pm S.E., N=10)	Activated partial thromboplastin time (sec, mean \pm S.E., N=10)
Control		18.6 \pm 0.2	30.9 \pm 1.5
CS-807	25	18.4 \pm 0.2	32.0 \pm 1.4
	100	18.1 \pm 0.4	30.3 \pm 1.1
	500	19.3 \pm 0.4	30.8 \pm 3.2
	2000	19.2 \pm 0.2	34.4 \pm 3.9
Control		17.9 \pm 0.1	20.2 \pm 0.2
CCL	25	18.3 \pm 0.3	23.4 \pm 0.8
	100	18.0 \pm 0.2	22.6 \pm 0.6
	500	17.9 \pm 0.3	20.3 \pm 0.2
	2000	18.0 \pm 0.2	24.0 \pm 0.8

25, 100, 500および2000mg/kgの経口投与において、ラット血小板のADPによる *ex vivo* における凝集に対して有意な影響を及ぼさなかった。

7. 横隔膜神経—筋標本に及ぼす影響

Fig. 12に示されるように、R-3746およびCCLの 1×10^{-4} および 1×10^{-3} g/mlの濃度において、摘出ラット横隔膜神経—筋標本の神経刺激による収縮に対して影響を及ぼさなかった。

8. 血糖値に及ぼす影響

Table 17に示されるように、CS-807およびCCLの25, 100, 500および2000mg/kgの経口投与によりラッ

トの血糖値に有意な影響は認められなかった。

9. 局所麻酔作用

Table 18に示されるように、R-3746およびCCLは0.1および1.0%の濃度で、モルモット角膜において局所麻酔作用を示さなかった。

10. 眼粘膜刺激性

Table 19に示されるように、CS-807およびCCLは1および5%の濃度において、ウサギ眼粘膜に対して刺激性を示さなかった。

IV. 総括ならびに考察

CS-807の急性の副作用を知る目的で、マウス、ラッ

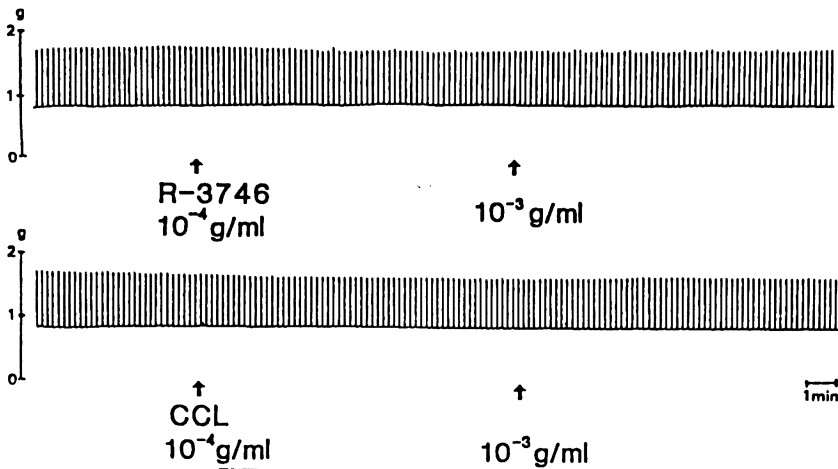


Fig. 12 Influence of R-3746 and CCL on the isolated phrenic nerve-diaphragm preparation of rat.

Table 16 Influence of CS-807 and CCL on ADP-induced aggregation of rat platelets *ex vivo*

Drug	Dose (mg/kg,p.o.)	N	Aggregation Ratio and % Change from Control (%, mean ± S.E.)			
			Ratio	% Change	Ratio	% Change
			1.25μM ADP		5μM ADP	
CS-807	control	10	23.6 ± 4.5	—	54.1 ± 3.1	—
	25	10	17.0 ± 4.7	-28	50.2 ± 3.5	-7.2
	100	10	20.8 ± 4.3	-12	53.3 ± 2.7	-1.5
	500	10	20.6 ± 5.4	-13	53.0 ± 3.9	-2.0
	2000	10	17.8 ± 2.8	-25	51.4 ± 2.7	-5.0
			1.5μM ADP		6μM ADP	
CCL	control	21	15.6 ± 2.7	—	51.8 ± 2.2	—
	25	10	11.4 ± 3.3	-27	51.9 ± 3.9	+0.2
	100	10	16.5 ± 3.1	+ 5.8	52.0 ± 2.3	+0.4
	500	10	21.2 ± 3.2	+36	54.5 ± 2.4	+5.2
	2000	10	17.3 ± 2.5	+11	52.6 ± 2.0	+1.5

ト、モルモット、ウサギ、ネコおよびイヌを用い一般薬理作用を試験した。

CS-807の投与量は原則として、推定臨床用量から明らかな作用が発現する量までとしたが、最大投与量は投与容量の関係から、マウスおよびラットでは2000mg/kg、ウサギ、ネコおよびイヌでは1000mg/kgの経口または十二指腸内投与とした。In vitroの実験では、CS-807の活性代謝物であるR-3746を用い、最高濃度を 1×10^{-4} または 1×10^{-3} g/mlとした。比較薬物とし

ては cefaclor(CCL)を用いた。

1. 中枢神経系に対してCS-807は有意な影響を及ぼさなかった。すなわち、CS-807は用いた用量の範囲内においてマウスにおける一般行動、自発運動量に影響を及ぼさず、麻酔増強作用、抗痙攣作用、筋弛緩作用を示さなかった。ラットにおいても一般行動、自発脳波に影響を及ぼさなかった。ウサギにおいて、正常体温に影響を及ぼさなかった。CCLも同様であった。

2. 呼吸、循環器系、自律神経系に対して、CS-807

Table 17 Influence of CS-807 on the blood-glucose level in rats

Drug	Dose (mg/kg,p.o.)	Blood-glucose level (mg/dl,mean±S.E.,N=10)			
		(% change from before)			
		Time after drug administration (hr)			
		Before	1	2	4
CS-807	Control	84±2	79±2 (-6)	78±2 (-7)	79±2 (-6)
	25	84±2	80±2 (-5)	78±2 (-7)	80±2 (-5)
	100	84±2	81±3 (-4)	80±2 (-5)	82±3 (-2)
	500	85±2	76±2 (-11)	77±2 (-9)	80±1 (-6)
	2000	85±3	84±5 (-1)	78±3 (-8)	83±3 (-2)
CCL	Control	92±2	87±2 (-5)	84±2 (-9)	84±2 (-9)
	25	89±3	83±2 (-7)	81±1 (-10)	82±2 (-8)
	100	91±2	80±2 (-12)	80±2 (-12)	89±2 (-12)
	500	92±2	83±1 (-10)	78±2 (-15)	82±1 (-11)
	2000	90±3	90±2 (0)	79±2 (-12)	81±2 (-10)

は有意な影響を及ぼさなかった。すなわち、CS-807は、麻酔犬において、呼吸、血圧、心拍数、頸動脈血流、心電図、norepinephrineによる昇圧、acetylcholineによる降圧、両側頸動脈閉塞による昇圧に影響を及ぼさなかった。麻酔ネコにおいて、上頸神経(交感神経)節前線維の刺激による瞬膜収縮に影響を及ぼさなかった。また摘出モルモット右心房および右室乳頭筋の心拍数および収縮力に影響を及ぼさなかった。CCLも同様であった。

3. 平滑筋に対して、R-3746は有意な影響を及ぼさなかった。すなわち、摘出モルモット気管筋、ウサギ回腸、ラット輸精管、妊娠および非妊娠子宮の張力および自発運動に対して、有意な影響を及ぼさなかった。また摘出モルモット回腸において抗acetylcholine、抗histamine作用を示さず、摘出ラット輸精管において抗

norepinephrine作用を示さなかった。CCLも同様であった。

4. 消化器系に対して、CS-807は高用量において胃液分泌抑制を示したのみで、他に著しい影響を及ぼさなかった。すなわち、CS-807はラットにおいて2000mg/kgの十二指腸内投与において有意に胃液分泌量を減少させた。500mg/kg以下では有意な作用は見られなかった。一方活性代謝物であるR-3746の1000mg/kgの静脈内投与では有意な作用は見られなかった。CCLは100mg/kgより有意な胃液分泌抑制作用を示した。マウスにおける炭末の腸管内輸送能および排便時間に対してCS-807は有意な影響を及ぼさなかった。CCLは2000mg/kgの経口投与により軽度ながら有意な腸管内輸送の遅延が見られた。

5. 泌尿器系に対しては、ラットにおいてCS-807の

Table 18 Local anesthetic effects of R-3746 and CCL on the guinea pig cornea

Drug	Conc. (%)	No. of animals with positive local anesthesia			
		Time after administration (min)			
		5	10	20	30
R-3746	0.1 (pH 6)	0	0	0	0
	1.0 (pH 6)	0	0	0	0
CCL	0.1 (pH 6)	0	0	0	0
	1.0 (pH 5)	0	0	0	0
Saline	- (pH 6)	0	0	0	0

Ten animals were used for each concentration.

Table 19 Local irritability of eye mucosa of rabbit by CS-807 and CCL determined by the Draize test

Drug	Mean Score (N=3)														Maximum Possible Score										
	CS-807							CCL																	
	1%			5%				1%			5%														
	(H) (D)		(H) (D)	(H) (D)		(H) (D)	(H) (D)		(H) (D)	(H) (D)		(H) (D)													
Conc.	1	24	48	72	96	7	1	24	48	72	96	7	1	24	48	72	96	7							
Time																									
Site																									
Cornea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	80
Iris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10
Conjunctiva	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20
Total score	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	110

H: Hour, D: Day

高用量の500mg/kgの経口投与で尿浸透圧の軽度上昇、Cl⁻排泄の増加がみられた。2000mg/kgでは軽度ながら有意な尿量の減少、K⁺の排泄増加、尿浸透圧の増加が見られた。作用機序は明らかではないが、CS-807の高濃度懸濁液作製時に泡立ち、空気の混合があり、負荷食塩水量が若干少なかったことによる可能性もある。CCLの100mg/kg以上の経口投与により、尿量の減少、尿浸透圧の増加が見られた。

6. 血液系に対して、CS-807およびR-3746は有意な影響を及ぼさなかった。すなわち、人血に対して溶血

作用を示さず、またラットにおいて血液凝固および血小板凝集に対して有意な影響を及ぼさなかった。CCLも同様であった。

7. その他に、CS-807またはR-3746は、ラットの摘出横隔膜神経一筋標本、ラットの血糖値に有意な影響を及ぼさず、また、モルモット角膜において局所麻酔作用を、ウサギ眼粘膜に対して刺激性を示さなかった。CCLも同様であった。

8. 上記のように、CS-807は最高用量の2000mg/kgの経口または十二指腸内投与により、有意な尿量減

少および胃液分泌抑制を示したのみで、中枢神経系、呼吸・循環器・自律神経系、平滑筋、血液系その他に対しては、最高用量および最高濃度においても有意な影響を及ぼさなかった。CS-807の臨床用量は200~400mg/ヒト/1日(ヒトの体重を50kgとすれば4~8mg/kg/1日)経口投与とされているので、CS-807は安全域が広く、臨床使用上安全性の高い薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) SUGAWARA, S., IWATA, M., TAJIMA, M., MAGARIBUCHI, T., YANAGISAWA, H., NAKAO, H., KUMAZAWA, J. & KUWAHARA, S.: CS-807, a new orally active cephalosporin. 1. *In vitro* and *in vivo* activities. Program Abstr. Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. 26th, abstr. no. 592, 1986.
- 2) IRWIN, S.: "Drug screening and evaluation of new compounds in animals" in animal and clinical pharmacologic techniques in drug evaluation. p. 36~54. Edited by NODINE J. H. and P. E. SIEGLER. Year Book Medical Publishers Inc., 1964
- 3) WOOLSEY, C. N.: "Organization of somatic sensory and motor areas of the cerebral cortex" in biological and biochemical bases of behavior. p. 63~81. Edited by HARLOW, H. F. & C. N. WOOLSEY. Madison, Wisconsin Univ. Press, 1958.
- 4) FIFKOVA, E. & J. MARSALA: "Stereotaxic atlases for the cat, rabbit and rat" in electrophysiological methods in biological research. p. 653~731. Edited by BURES, J., M. PETGAN & J. ZACHER. Academic Press, 1967.
- 5) SHAY, H.; S. A. KOMAROV, S. S. FELS, D. MERANCE, M. GRUEHSTEIN & H. SIPLLET: A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterology* 5: 43~61, 1945.
- 6) 赤石英, 押田茂実, 高橋由美子: 薬剤に関する医療事故について。月刊薬事 16: 901-909, 1974
- 7) BUELBRING, E.: The isolated phrenic nerve diaphragm preparation of the rat. *Brit. J. Pharmacol. Chemoth.* 1: 38~61, 1946.
- 8) 茂手木皓喜, 正路喜代美: Glucose oxidase-Catalase法による血糖の自動分析法。臨床病理 16: 589~593, 1968.
- 9) 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 membrane. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 82: 377-390, 1944
- 10) KAY, J.H. & CALANDRA, J. C.: Interpretation of eye irritation tests. *J. Soc. Cosmetic Chemists* 13: 281-289, 1962

GENERAL PHARMACOLOGY OF CS-807

SHINSAKU KOBAYASHI¹⁾, TOSHIHARU KAMIOKA¹⁾, SEIJI KUMAKURA¹⁾, MASAHARU FUKAMI¹⁾,
NOBUYOSHI IWATA¹⁾, MASAHIRO MORI¹⁾ and YUKINORI KAWAHARA²⁾

1) Biological Research and 2) Product Development Laboratories, Sankyo Co. Ltd., Tokyo

We studied the pharmacology of CS-807 and R-3746, an active metabolite. Cefaclor was used as a reference compound.

The doses of CS-807 administered, orally or intraduodenally, were up to 2000mg/kg in mice and rats, and 1000mg/kg in rabbits, cats and dogs.

The concentrations of R-3746 *in vitro* were up to 10^{-4} or 10^{-3} g/ml.

On the central nervous system, CS-807 showed no significant effect. Namely, gross behavior, locomotor activity, thiopental-induced anesthesia, electroshock- or bemegride-induced convulsions, and muscle coordination in mice, gross behavior and spontaneous electroencephalogram in rats and body temperature in rabbits were not influenced by CS-807.

On the respiratory, cardiovascular and autonomic nervous systems, CS-807 showed no significant effect. Namely, respiration, blood pressure, heart rate, carotid blood flow, electrocardiogram and blood pressure response to norepinephrine, acetylcholine or carotid artery occlusion in anesthetized dogs, contraction of the nictitating membrane induced by electrical stimulation of the cervical sympathetic nerve in anesthetized cats, and the beat rate and contractile force of isolated guinea pig atrium and papillary muscle were not influenced by CS-807 or R-3746.

Movement and tone of isolated guinea pig tracheal muscle, rabbit ileum, rat vas deferens, and pregnant or non-pregnant uterus were not influenced by R-3746. R-3746 showed no spasmolytic effect against acetylcholine, histamine or norepinephrine in isolated guinea pig ileum or rat vas deferens.

Gastric secretion in rats was slightly but significantly reduced by an intraduodenal dose of 2000mg/kg of CS-807, though at 500mg/kg no significant effect was observed. Intestinal propulsion and defecation time in mice were not influenced by CS-807.

On the urinary excretion system, an oral dose of 2000mg/kg of CS-807 caused a slight but significant decrease in urine volume and increase in potassium excretion and urine osmotic pressure in rats. At 500mg/kg, a slight increase in urine osmotic pressure was observed.

On the blood, CS-807 showed no significant effect. Namely, haemolysis of human blood, coagulation and platelet aggregation in rats were not influenced by CS-807 or R-3746. Isolated rat phrenic nerve-diaphragm preparation and blood glucose levels in rats were not influenced by CS-807 or R-3746. CS-807 or R-3746 caused neither local anesthesia in guinea pig cornea nor local irritation in rabbit eye mucosa.

As shown above, significant effects of CS-807 were observed only at 2000mg/kg but not at 500mg/kg, which presumably would be 60-120 times the clinical dose (200-400mg/day). This suggests that CS-807 would not cause any serious adverse effects clinically.