

Erythromycin 誘導体 RU 28965 の一般薬理作用

飯塚宏美・島田 暁・谷本義文・金子次男・柳田知司

(財)実験動物中央研究所付属前臨床医学研究所

Erythromycin 誘導体 RU 28965 の一般薬理作用について検索し、以下の成績が得られた。本薬の 100 および 300 mg/kg 胃内投与はマウスの自発運動量に影響を及ぼさず、また 100 および 300 mg/kg 腹腔内投与でもラットの自発脳波および脊髄反射に影響を及ぼさなかった。本薬の 100 および 300 mg/kg 胃内投与は無麻酔ラットの血圧および心拍数に影響を及ぼさず、摘出モルモット心房の自発拍動数および電気刺激収縮に対しても 10^{-5} および 10^{-4} M で影響を及ぼさなかった。ラットの胃液分泌および胆汁分泌は本薬の 100 および 300 mg/kg 胃内あるいは腹腔内投与で影響されなかったが、胃液 pH は上昇した。本薬の 10^{-5} および 10^{-4} M は摘出ラット胃、妊娠および非妊娠子宮、モルモット回腸および輸精管のトーンに影響を及ぼさなかった。また、5-hydroxytryptamine による胃条片の収縮、oxytocin による子宮の収縮、acetylcholine および histamine による回腸の収縮、noradrenaline および下腹神経電気刺激による輸精管の収縮にも影響を及ぼさなかった。本薬の 0.1 および 1% 溶液は表面麻酔および浸潤麻酔のいずれの局所麻酔効果も示さなかった。本薬の 100 および 300 mg/kg 腹腔内投与は麻酔ラットの坐骨神経刺激-腓腹筋収縮を抑制しなかった。ウサギ血液の凝固・線溶系および血小板凝集能に影響を及ぼさず、また 0.6 ないし 12.0 μ g/ml でも溶血性はみられなかった。

以上のとおり、本薬には特記すべき一般薬理作用は認められなかった。

RU 28965 は化学名を 9-[O-[(2-Methoxyethoxy)methyl]oxime]erythromycin (分子量: 837.07) と称し、erythromycin 誘導体の一種である。本薬の化学構造式を Fig. 1 に示した。抗菌作用、薬理作用および毒性の一部についてはすでに検討されており^{1,2)}、それらによれば本薬は強い抗菌効果を示すが毒性は低く、また明らかな他の薬理作用もなく、抗生物質として期待されている。しかし、本薬の薬理作用プロフィールを明らかにするにはまだ不十分な点がある。そこで、不十分な点を補って本薬の詳細な薬理作用プロフィールを明らかにする目的で、以下の実験をマウス、ラット、モルモットおよびウサギを用いて行った。

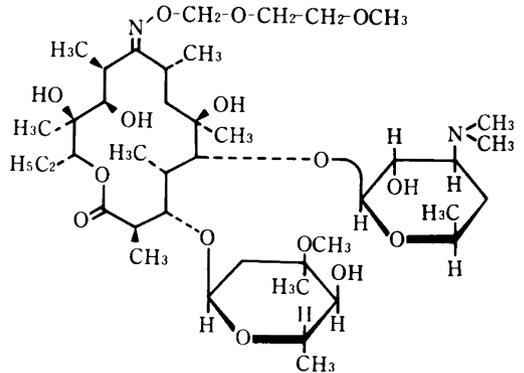
I. 方法

動物は 5 週齢以上の Jcl:ICR マウス(日本クレア)、5 週齢以上の Jcl:SD ラット(日本クレア)、成熟 Hartley 系モルモット(船橋農場)および 3.5 カ月齢以上の KBL-JW ウサギ(北山ラベス)を用いた。マウス、ラットおよびモルモットは温度 20 ないし 24℃ になるように設定し午前 8 時より午後 8 時まで人工照明を施した飼育管理室で集団飼育され、ウサギは温度 20 ないし 24℃ になるように設定し午前 8 時より午後 8 時まで人工照明を施した飼育管理室で個別に飼育された。動物には固型飼料[マウス、ラットには CE-2(日本クレア)、モルモットには CG-3(日本クレア)、ウサギには CR-1(日本クレア)]お

よび水を自由に取らせた。いずれの動物も入荷後 5 日以上飼育したうえで実験に供した。

本薬は日本ルセル株式会社より提供されたもので、その Lot 番号は 4 S-0700 であった。本薬を胃内に投与する場合には 0.5% sodium carboxymethylcellulose (CMC) 液に懸濁し、静脈内投与や試験管内適用の場合には 1 N-HCl 液数滴を加えて生理食塩液あるいは蒸留水で溶解し、さらに 1 N-NaOH 液を加えて pH を約 7 に調整した。なお、薬物の用量は塩を形成している場合には塩込みの量で表示した。

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965



9-[O-[(2-Methoxyethoxy)methyl]oxime] erythromycin

用量の選定は薬理試験および毒性試験に関する資料²⁾を参考にし、作用がみられない場合には充分大量と考えられる用量も用いた。比較対照薬は実験により標準的薬物を選んで用いた。

統計処理：各群の代表値は平均値±その標準誤差で表し、差の検定にはSTUDENTのt-検定(両側)、対応のあるt-検定(片側)、MANN-WHITNEYのU-検定法(両側)あるいはFISHERの正確率検定法(片側)を用いた。

1. 中枢神経系に関する実験

1) ラット自発脳波に及ぼす影響

体重200ないし250 gのオス・ラットを1群4頭ずつ用いた。d-塩化 tubocurarine(アメリゾール[®], 吉富)0.1 mg/kgをラットの尾静脈内に投与して不動化し、直ちに人工呼吸(90回/分, 1 ml/head 換気量)を施した。ラットの頭部を脳定位固定装置で固定し、KÖNIG and KLIPPELの脳図譜³⁾に従って右側海馬の真上と判断される頭骨に直径1 mmの穴を開け、直径0.2 mmステンレス・スチール線の末端部以外をポリウレタンで絶縁したものをより合わせた双極電極をマイクロマニピュレータで海馬に刺入し、また、頭頂部の感覚野および運動野と判断される大脳硬膜上にそれぞれ直径1 mmの銀球単極電極を置き、それぞれ誘導される脳波を標準四肢II誘導心電図とともに脳波計に記録した。なお、不動化を維持するためにd-tubocurarine 0.3 mg/kgを30分毎に大腿部筋肉内に追加投与した。各脳波が安定したと判断されたところで本薬100または300 mg/kg, あるいは対照の0.5% CMC液1 ml/kgを腹腔内に投与し、大脳皮質および海馬脳波に及ぼす影響を60分間観察した。

2) ラット脊髄反射に及ぼす影響

体重260ないし385 gのオス・ラットを urethane(特級, 半井)1000 mg/kg 腹腔内投与および α -chloralose(特級, 和光)25 mg/kg 腹腔内投与で麻酔し、気管カニューレを装着して人工呼吸(1 ml/100 g, 90回/分)を施した。腰仙部の脊髄を露出し、L4以下の前根および後根を両側性に切断してL4およびL5の前根ならびに後根を分離した。背部の皮膚を釣り上げて流動パラフィン・プールとし、電球によりプール温を35ないし37°Cに保った。

L5の後根および前根を、各々刺激および記録のために双極の銀電極に置いた。刺激頻度0.2 Hz, パルス幅0.05 msec, 電圧3 V(supramaximal)の電気刺激により生じた反射電位を同側のL5前根より記録した。反射電位はAC-増幅器で増幅し、連続した8回の記録を加算平均してX-Yレコーダーで記録した。プール温および反射が安定したところで本薬100または300 mg/kg, あるいは対照として0.5% CMC液1 ml/kgを腹腔内に投与した。観察は投与後60分まで行った。

3) マウス自発運動量に及ぼす影響

体重30ないし40 gのオス・マウスを1群8頭として4群用いた。自発運動量はマウスを木製防音箱内に設置したプラスチック製平底ケージ(26×41×26 cm)に収容し、Automex(Columbus社製)によって測定しLSI-11ミニコンピュータ(DEC社製)で記録した。まず、収容後1時間測定したのち本薬100または300 mg/kg, 塩酸 chlorpromazine(コントミン[®], 吉富)10 mg/kg あるいは対照の0.5% CMC液10 ml/kgを胃内投与し、1時間毎に6時間測定した。

2. 循環器系に関する実験

1) 無麻酔ラットの血圧・心拍数に及ぼす影響

あらかじめ血圧測定用のシリコン・ゴム製動脈カテーテルを留置するために、sodium pentobarbital(Nembutal[®], Abbott)75 mg/kgの腹腔内投与で麻酔下に無菌的に左総頸動脈を介して大動脈内に挿入し、そのカテーテルの一方を皮下を介して肩甲骨間の皮膚に露出した。術後1日以上経過し、健康状態のよいことを確認した上でラットを直径18 cm, 高さ25 cmのケージに個別に収容し、血圧は動脈カテーテルを圧カトランスデューサーに接続してポリグラフに記録した。心拍数は脈波でカルジオタコメーターを駆動して測定するかあるいはポリグラフに記録した脈波より算定した。血圧および心拍数が安定したところで本薬100, 300 mg/kg, nifedipine(純末, Sigma)10 mg/kg あるいは対照の0.5% CMC液1 ml/kgを胃内に投与し、2時間にわたって血圧や心拍数に及ぼす影響について観察した。なお、各群の例数は4とし、実験時のラット体重は250ないし340 gであった。動物は同じdoseが重複しないように組み合わせ、2日以上の間隔で反復使用した。

2) 摘出モルモット右心房の自発拍動数および電気刺激による左心房の収縮力に及ぼす影響

体重475ないし560 gのオス・モルモットの頭部を殴打して失神させ、放血した後左右の心房を摘出した。右心房は0.5 gの負荷をかけて30°CのMagnus槽内に吊し、自然発生する拍動を張力トランスデューサーおよびカルジオタコメーターを介してポリグラフに記録した。左心房は0.5 gの負荷をかけて吊し、頻度1 Hz, 幅50 msec, 電圧3~5 Vの矩形波で経壁刺激し、発生する収縮力を張力トランスデューサーを介してポリグラフに記録した。なお栄養液としてKrebs液を用い、実験中は終始、炭酸ガスを5%含む酸素ガスを通気した。最終槽内濃度 10^{-5} , 10^{-4} Mの本薬あるいは 10^{-5} Mの1-塩酸 isoproterenol(純末, Sigma)の右心房の自発拍動数および左心房の収縮力に及ぼす影響を4例の標本で検索した。

3. 消化器系に関する実験

1) ラットの胃液分泌に及ぼす影響

約20時間絶食した体重306ないし352gのオス・ラットを1群6頭として4群用いた。実験はSHAYらの方法⁴⁾に準じた。すなわち、本薬100, 300 mg/kg, cimetidine (純末, SK & F)100mg/kgあるいは対照の0.5% CMC液1 ml/kgを胃内に投与した。1時間後にether(三楽オーシャン)を吸入させてラットを麻酔した。開腹して幽門部を縫合糸で結紮し、MICHEL's clipsで閉腹した。4時間後、ether吸入麻酔下に胃を摘出し、胃液を採取した。3000回転/分で15分間胃液を遠心分離し、上澄みについてその容量とpHを測定した。

2) 麻酔ラットの胆汁分泌に及ぼす影響

体重293ないし353gのオス・ラットを1群6頭として3群用いた。Urethane 1500 mg/kgおよび α -chloralose 37.5 mg/kgを腹腔内に投与して麻酔した。開腹して胆管内に直径0.6 mmのポリエチレン管を挿入し開腹手術部位が乾かないように薄いフィルムで覆った。投与前1時間、本薬100, 300 mg/kgあるいは対照の0.5% CMC液1 ml/kgの腹腔内投与後、1時間毎に6時間胆汁分泌量を測定した。なお、胆汁量は蓄積量で表した。

4. 末梢神経系に関する実験

1) モルモットにおける局所麻酔作用

i) 角膜反射

体重295ないし405gのオス・モルモットを1群10頭として4群用いた。PE 50のポリエチレン・チューブでモルモットの角膜を刺激し、角膜反射が生じることを確認したのち本薬0.1, 1.0 w/v %, 塩酸 tetracaine(テトカイン[®], 杏林)0.1 w/v %液または対照の生理食塩水を2滴角膜に滴下し、1, 5, 10, 15, 30, 45, 60分後に角膜反射を調べた。

ii) 皮膚攣縮反射

約50 w/v %硫化バリウム液であらかじめ背部を脱毛した体重340ないし402gのオス・モルモットを10頭用いて投与予定部位の背部皮膚を27 Gの注射針で刺激し、皮膚攣縮反射が生じることを確認したのち背部皮内に本薬0.1, 1.0 w/v %, tetracaine 0.1 w/v %液および対照の生理食塩水をそれぞれ0.05 mlずつ投与した。投与部位の皮膚攣縮反射を投与後1, 5, 10, 15, 30, 45, 60分に観察した。

2) 麻酔ラットの坐骨神経刺激-腓腹筋収縮に及ぼす影響

体重253ないし376gのラットを1群6頭として4群用いた。Urethane 1000 mg/kgおよび α -chloralose 25 mg/kgをラットの腹腔内に投与して麻酔し、人工呼吸(換気量: 1~3 ml/動物, 頻度: 90回/分)を施した。PRESTON⁵⁾の方法に準じて神経筋標本を作製した。すなわち、

アキレス腱の末梢側を切断し、張力トランスデューサーに糸で接続した。同側の大腿部を切開して坐骨神経を露出し、その中枢側を切断した上で双極電極に掛け、電気刺激装置を用いて頻度0.2 Hz, 幅50 msec, 電圧5Vの矩形波で連続的に刺激し、生じる腓腹筋の収縮をポリアグラフに記録した。なお、電極に掛けた坐骨神経が乾かないようにするため大腿部の切開部分を広げて釣り上げ流動パラフィンを流し込み、その中に坐骨神経を浸した。腓腹筋の収縮が安定したところで、本薬100, 300 mg/kg, d-塩化 tubocurarine 0.04 mg/kgあるいは対照の0.5% CMC液1 ml/kgを腹腔内に投与し、坐骨神経刺激による腓腹筋の収縮に及ぼす影響を30分間観察した。なお、薬物投与後の腓腹筋の収縮反応は投与前の反応値に対する百分率で表した。

5. 摘出平滑筋臓器に関する実験

1) ラット胃底および非妊娠、妊娠子宮標本における直接作用および相互作用

i) 胃底標本に対する直接作用および5-hydroxytryptamineの収縮作用に及ぼす影響

体重252ないし342gのオス・ラットの頭部を殴打して失神させて放血したのち胃を摘出した。胃底部を長さ2 cm, 幅5 mmの短冊型に切り取りMagnus槽内で1gの負荷をかけて張力トランスデューサーに吊した。栄養液はTyrode液とし、実験中は終始炭酸ガスを5%含む酸素ガスを通気した。槽内最終濃度 10^{-5} , 10^{-4} Mの本薬の摘出胃底標本のトームスに及ぼす影響を6例の標本で15分間観察した。また本薬 10^{-5} , 10^{-4} Mで処置する前と15分後に葎酸5-hydroxytryptamine(純末, Sigma) 10^{-7} Mの収縮作用に及ぼす影響も調べた。なお、遮断作用の比較標準薬としては 10^{-7} Mの塩酸 cyproheptadine(純末, 日本メクル万有)を用いた。

ii) 非妊娠子宮に対する直接作用およびoxytocinの収縮作用に及ぼす影響

体重183ないし342gのメス・ラットを6頭用い、それぞれの頭部を殴打して失神させ、放血した。子宮角を取り出し、2 cmの長さに切断し、30℃のTyrode液の入ったMagnus槽内で1gの負荷をかけて張力トランスデューサーに吊し、標本のトームスをポリアグラフに記録した。槽内最終濃度 10^{-5} , 10^{-4} Mの本薬のトームスに対する直接作用を15分間観察した。また、同上の薬物で処置する前と15分後にoxytocin(オキシトシンS[®], 三全) 10^{-3} U/mlによる収縮反応を記録し、oxytocinの作用に対する本薬の影響も観察した。

iii) 妊娠子宮の自動収縮に及ぼす影響

オス・ラットとメス・ラットとを1対1で一つのケージ内に収容し、産栓が確認された日を妊娠初日とし、妊

振15日目の体重275ないし315gのラットを6頭用い、それぞれの頭部を殴打して失神させ、放血した。子宮を摘出、胎仔を除去してから長さ2cm、幅0.5cmの短冊型になるように切り出した。この妊娠子宮標本を30℃のTyrode液中で1gの負荷をかけて張力トランスデューサーに吊し、自然に発生する収縮の張力およびその頻度が安定したところで、槽内最終濃度 10^{-5} および 10^{-4} Mの本薬の収縮力および収縮頻度に及ぼす影響を15分間観察した。

2) モルモット回腸縦走筋および輸精管における直接作用および相互作用

体重340ないし580gのオス・モルモットを6頭用い、それぞれの頭部を殴打して失神させ、放血したのち、回腸および輸精管を摘出した。回腸は2cmの長さに切断した。輸精管は下腹神経を付けたまま2cmの長さになるように切断し、その両端を糸で結紮して取り出した。これらの標本を30℃のMagnus槽内で0.5ないし1gの負荷をかけて張力トランスデューサーに吊した。なお、輸精管標本の場合、下腹神経を双極電極にかけておいた。栄養液はTyrode液を用い実験中は終始、炭酸ガスを5%含む酸素ガスを通気した。まず、本薬の直接作用として 10^{-5} 、 10^{-4} Mでそれぞれの標本において15分間観察した。次に相互作用として、回腸標本では本薬 10^{-5} 、 10^{-4} Mで 10^{-7} Mの塩化acetylcholine(オピソート[®]、第一)収縮および 10^{-6} Mの塩酸histamine(純末、和光)収縮に及ぼす影響を調べた。また、輸精管では本薬 10^{-5} 、 10^{-4} Mで1-塩酸noradrenaline(純末、Sigma) 10^{-4} Mおよび下腹神経の矩形波電気刺激(50 Hz, 5 msec, 1ないし30 V, 2 sec)による収縮作用に及ぼす影響を観察した。比較標準薬として、回腸標本では 10^{-6} Mの硫酸atropine(純末、Merck)、 10^{-8} Mの塩酸tripelennamine(純末、Sigma)、輸精管標本では 10^{-6} Mの塩酸phenolamine(純末、Sigma)および 10^{-4} Mの臭酸hexamethonium(純末、山之内)をそれぞれ用いた。

6. 血液に関する実験

被験物質の調製:

本薬を秤量後一定量の生理食塩液を加え、さらに1N-HClを添加して完全に溶解させたのち、1N-NaOHでpH7.6前後に調整した。

この薬液に生理食塩液を添加し最終濃度が0.3, 1.0および3.0 μ g/20 μ l(追加実験: 6.0および12.0 μ g/20 μ l)または0.6, 2.0および6.0 μ g/20 μ l(追加実験: 12.0 μ g/20 μ l)になるように調製した。検体(全血または血漿)1mlに対し各種濃度の被験物質溶液20 μ lを添加したものを実験に用いた。なお、対照には検体1mlに生理食塩液20 μ lを添加したものをを用いた。

採血および検体の作製:

体重3.4ないし4.0kgの5頭のオス・ウサギの耳介静脈から血液を採取した。この血液9容に対し3.2%クエン酸ナトリウム溶液1容を添加後、3000 r.p.m.(約2000 G)、10分間遠心して得られた血漿を血液凝固・線溶系検査に用いた。

3.2%クエン酸ナトリウム溶液加血液の一部を800 r.p.m.(約140 G)、10分間遠心して得られた上清の多血小板血漿(PRP)中の血小板数を自動血球計数器(コールターカウンター ZBI)により算定し、別に同一血液を3000 r.p.m., 10分間遠心して得られた乏血小板血漿(PPP)を用いてPRP中の血小板数が $30 \times 10^4/\mu$ lになるように希釈調整し、このPRPを用いて血小板凝集能に関する検査を行った。

血液1mlあたり抗凝固剤としてEDTA-3Kを1mg添加したものについて溶血性を検討した。

なお、本検討後ヒトでのRU 28965 150 mg(力価)単回経口投与における最高血漿中濃度⁶⁾が約6 μ g/mlであることが明らかになったため、別のオス・ウサギ5頭(体重3.8~4.3kg)を用い、被験物質の用量を6.0ないし12.0 μ g/ml血液(血漿)に増加し、同様の方法により追加実験を行った。

1) 凝固・線溶系に及ぼす影響

血漿1mlに対し本薬を0.3, 1.0, 3.0, 6.0および12.0 μ gも添加し、室温に30分ないし1時間以上放置したものを被験血漿として以下の実験に供した。

i) プロトロンビン時間(PT)

被験血漿20 μ lを37℃, 5分間加温し、同様に加温した試薬(ORTHO Brainthromboplastin, Ortho)を40 μ l添加後、Microcoagulometer(Greiner)を用いて凝固時間を測定した。

ii) 活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)

被験血漿に同容量の試薬(Activated Thromboplastin, Ortho)を添加し、37℃に加温した。5分後にこの液40 μ lに0.025 M CaCl₂液20 μ lを添加し、前述と同様の測定機器を用いて凝固時間を測定した。

iii) トロンビン時間(TT)

被験血漿40 μ lを37℃, 3分間加温し、これにあらかじめ37℃に加温しておいたトロンビン液(5 U/ml, ウシトロンビン, 持田製薬)40 μ lを添加し前述と同様の測定機器を用いて測定した。

iv) 経時的トロンビン時間(STT)

被験血漿およびトロンビン液を用い、トロンビン時間と同様の操作で37℃静置30および60分後の凝固時間を測定した。

v) プラスミノゲン量(plg)

被験血漿について、合成基質法による MUSSONI らの方法⁷⁾を一部改変して血漿プラスミノゲン量(%)を測定した。すなわち、試薬として合成基質(テストチーム S-2251, 第一化学), ウロキナーゼ(1200 U/ml, ミドリ十字), トリスヒドロオキシメチルアミノメタン(特級, 和光), 塩化ナトリウム(特級, 和光)および水酸化ナトリウム(特級, 和光)などを用い, ウサギから得たクエン酸ナトリウム加血漿を正常血漿(100%)とし, 自動分析機器(Cobas Bio, Roche)を用いて各被験血漿中のプラスミノゲン量(%)を算出した。

vi) アンチプラスミン活性(AP)

合成基質法によるキット(テストチームアンチプラスミンキット, 第一化学)を用い, 前述と同様の正常血漿を分光光度計(100-20, 日立)により測定を行い, 得られた検量線を用いて各被験血漿の活性を求めた。

2) 溶血性試験

血液(EDTA-3K 加) 1 ml あたり本薬を 0.6, 2.0, 6.0 および 12.0 μg を添加し, 37°C, 30 分解置後に動的赤血球膜物性検査装置⁸⁾[CPC: Coil Planet Centrifuge, 三鬼エンジニアリング(株)]を用いて, 各被験血液の専用コイル上における溶血開始点(HSP), 溶血最大点(HMP), 溶血終了点(HEP)および溶血帯(HW)を計測した。

3) 血小板凝集能に及ぼす影響

PRP 250 μl に本薬を 0.3, 1.0, 3.0, 6.0 および 12.0 $\mu\text{g/ml}$ PRP になるように添加したのち, 37°C で 3 分間解置した。これに凝集惹起物質として生理食塩液で溶解させた ADP(Sigma) 25 μl を添加した。同様に, 血小板凝集惹起物質として今岡⁹⁾の方法により調製した collagen(Sigma) 液 25 μl を PRP 250 μl に添加した。凝集惹起物質添加後の凝集能は凝集計(Dual Aggregometer, Sienco)を用いて記録した。

なお, 生理食塩液を被験物質溶液と等容量添加した各動物の対照 PRP の最大凝集能が 50% (透過率) 前後になるように凝集惹起物質を添加したため, ADP 液の最終濃度範囲は $5 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-4} \text{M}$, collagen 液の添加量は 2.5~12.5 $\mu\text{g}/250 \mu\text{l}$ PRP であった。また, 対照 PRP の最大凝集率を 100% とした場合の各被験 PRP の最大凝集率に対する百分率で結果を示した。

II. 実験成績

1. 中枢神経系に関する実験

1) ラット自発脳波に及ぼす影響

薬物投与前のラット自発脳波はいずれも大脳皮質感覚野および運動野では低振幅速波成分が多く, また海馬では同期した高振幅波形, いわゆる θ 波がみられた。本薬の 100 および 300 mg/kg を腹腔内投与しても各自発脳波

は変化しなかった。(Fig. 2)。

2) ラット脊髄反射に及ぼす影響

本薬の 100 および 300 mg/kg 腹腔内投与は単シナプス反射および多シナプス反射に影響を及ぼさなかった (Fig. 3)。

3) マウス自発運動に及ぼす影響

対照群の自発運動量は胃内投与後には増加し, とくに 2 時間後は著明であった。本薬の 100 mg/kg 胃内投与では対照群のそれと大差なかったが, 300 mg/kg 胃内投与では抑制する傾向がみられた。一方, 塩酸 chlorpromazine 10 mg/kg 胃内投与では持続的な自発運動の抑制がみられた (Fig. 4)。

2. 循環器系に関する実験

1) 無麻酔ラットの血圧・心拍数に及ぼす影響

対照群のラットでも血圧は投与後, 下降する傾向を示した。しかし, 心拍数はほとんど変化しなかった。本薬の 100 および 300 mg/kg 胃内投与は血圧上昇の傾向を示したが著明な変化ではなかった。しかし, 心拍数にはほとんど影響を及ぼさなかった。一方, nifedipine 10 mg/kg 胃内投与は 10 分後から持続的な血圧下降と軽度の心拍数増加を惹き起こした (Fig. 5)。

2) 摘出モルモット右心房の自発拍動数および電気刺激による左心房の収縮力に及ぼす影響

本薬の 10^{-5} および 10^{-4}M は右心房の自発拍動数および左心房の電気刺激収縮に影響を及ぼさなかったが, 1 -isoproterenol 10^{-5}M の自発拍動数を増加させ, また電気刺激収縮を増強した (Table 1)。

3. 消化器系に関する実験

1) ラットの胃液分泌に及ぼす影響

本薬の 100 および 300 mg/kg をあらかじめ胃内投与しておいたラットの胃液分泌量は対照群のそれと大差なかったが, 胃液の pH はやや上昇した。一方, cimetidine 100 mg/kg 胃内投与では胃液分泌量は減少し, また pH も上昇した (Table 2)。

2) 麻酔ラットの胆汁分泌に及ぼす影響

本薬の 100 および 300 mg/kg 腹腔内投与した麻酔ラットの胆汁分泌量は対照群のそれと大差なかった (Table 3)。

4. 末梢神経系に関する実験

1) モルモットにおける局所麻酔作用

本薬の 0.1 および 1% 溶液を点眼してもモルモットの角膜反射は抑制されなかった。また, 本薬の同濃度を皮内投与した部位の皮膚攣縮反射も抑制されなかった。一方, tetracaine の 0.1% 溶液は角膜反射および皮膚攣縮反射のいずれも抑制した (Table 4, 5)。

2) 麻酔ラットの坐骨神経刺激-腓腹筋収縮に及ぼす

Fig. 2 Influence of RU 28965 on electroencephalogram activity in rats

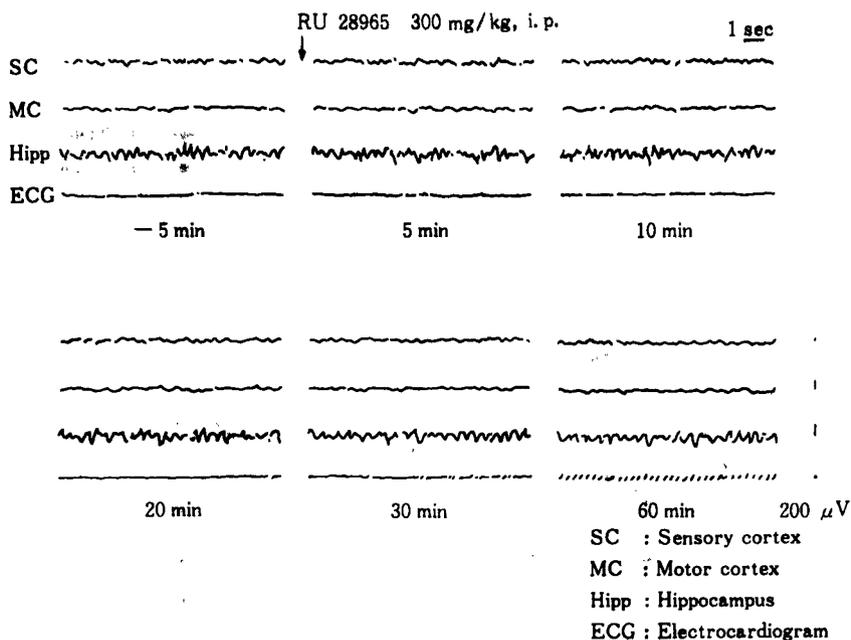


Fig. 3 Influence of RU 28965 on spinal reflex in anesthetized rats

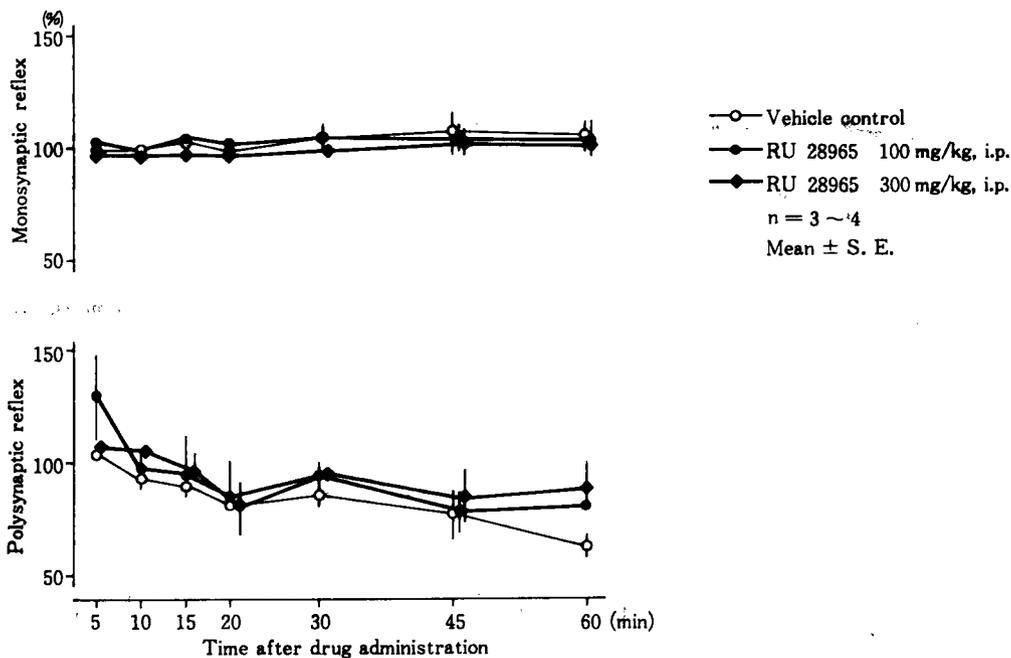


Fig. 4 Influence on spontaneous motor activity in mice

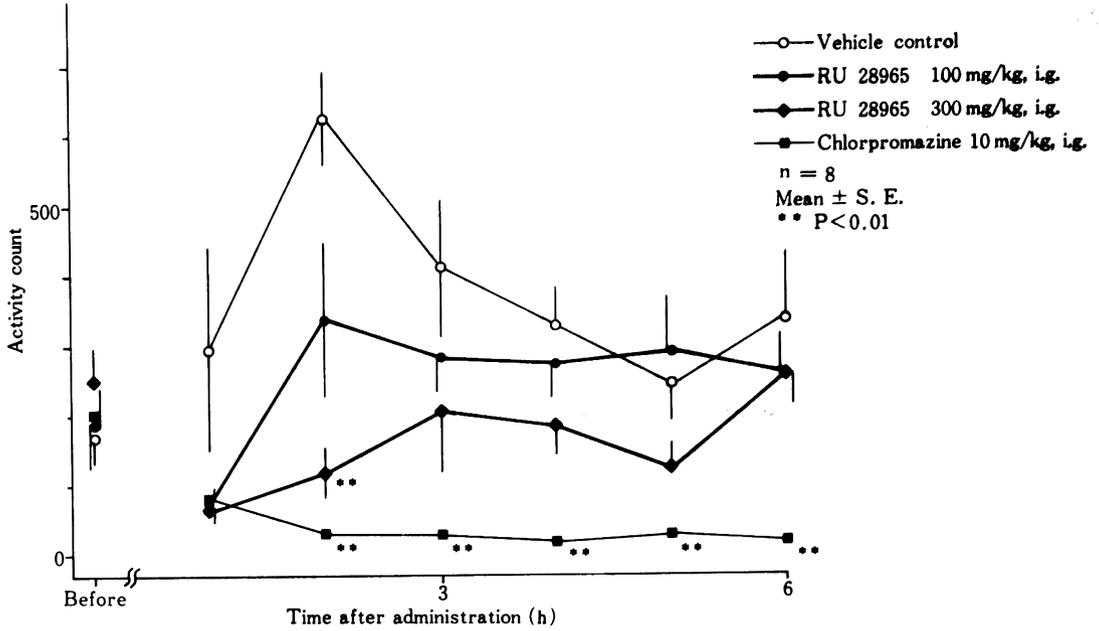


Fig. 5 Influence on blood pressure and heart rate in unanesthetized rats

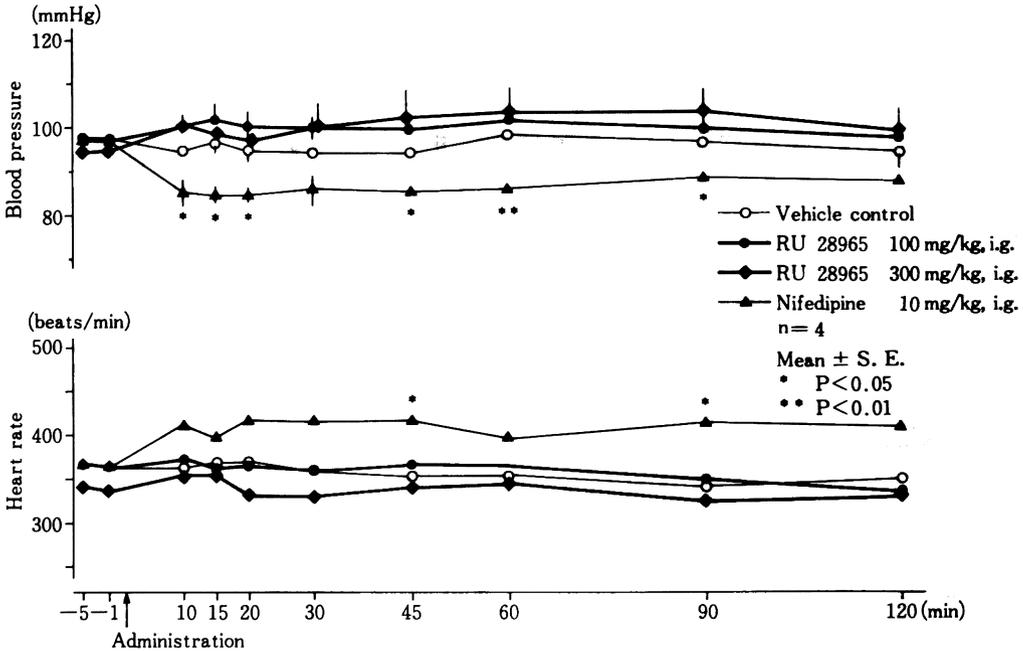


Table 1 Influence on contractile frequency of spontaneously beating right atria and contractile force of electrically-driven left atria in guinea pigs

Drug	Concentration	Contractile frequency (beats/min)		Contractile force (g-tension)	
		Pre-drug	Post-drug	Pre-drug	Post-drug
RU 28965	10 ⁻⁵ M	148.5 ± 15.0	145.0 ± 15.0	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.2
	10 ⁻⁴ M	143.8 ± 9.7	139.4 ± 7.4	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.1*
l-Isoproterenol	10 ⁻⁵ M	133.8 ± 18.4	168.1 ± 16.8*	0.4 ± 0.1	1.1 ± 0.2*

Mean ± S.E. n=4

* : P < 0.05

Table 2 Influence on gastric secretion in rats

Drug ^{a)}	Dose	Gastric secretion ^{b)} for 4 h	
		Volume (ml)	pH
Vehicle control ^{c)}		6.5 ± 0.8	1.5 ± 0.1
RU 28965	100 mg/kg, i.g.	5.8 ± 0.6	2.2 ± 0.1**
	300 mg/kg, i.g.	6.5 ± 1.0	2.2 ± 0.4*
Cimetidine	100 mg/kg, i.g.	3.8 ± 0.8*	3.9 ± 1.0**

Mean ± S.E. n=6

^{a)} : Drugs were administered 1 h prior to pyloric ligation

^{b)} : Examined according to SHAY'S method

^{c)} : 0.5 % CMC, 1 ml/kg, i.g.

* : P < 0.05

** : P < 0.01

Table 3 Influence on bile secretion in anesthetized rats

Drug	Dose	Bile secretion ^{a)} after drug administration						
		Before ^{b)}	1	2	3	4	5	6 (h)
Vehicle control ^{c)}		1.1 ± 0.2	2.3 ± 0.3	3.3 ± 0.4	4.5 ± 0.5	5.4 ± 0.6	6.5 ± 0.6	7.4 ± 0.7
RU 28965	100 mg/kg, i.p.	1.1 ± 0.1	2.2 ± 0.1	3.2 ± 0.2	4.2 ± 0.2	5.3 ± 0.3	6.4 ± 0.3	7.4 ± 0.3
	300 mg/kg, i.p.	1.2 ± 0.2	2.3 ± 0.3	3.4 ± 0.3	4.5 ± 0.4	5.6 ± 0.4	6.7 ± 0.4	7.6 ± 0.5

Mean ± S.E. n=6

a) Cumulative volume (ml)

b) : Before treatment

c) : 0.5 % CMC, 1 ml/kg, i.p.

Table 4 Influence on corneal reflex in guinea pigs

Drug	Concentration (w/v %)	No. tested	No. of animals with inhibited corneal reflex after drug application ^{a)}							
			Before ^{b)}	1	5	10	15	30	45	60 (min)
Vehicle control ^{c)}		10	0	0	0	0	0	0	1	0
RU 28965	0.1	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	1.0	10	0	0	0	0	0	0	0	0
Tetracaine	0.1	10	0	8*	10*	7*	5*	1	1	1

^{a)} : 2 drops/eye

^{b)} : Before treatment

^{c)} : 0.9 % saline containing 1 N-HCl and 1 N-NaOH

* P < 0.05

影響

本薬の100および300 mg/kgを腹腔内投与しても麻酔ラットの坐骨神経刺激による腓腹筋収縮は抑制されなかった。一方、d-tubocurarine 0.04 mg/kg 腹腔内投与では投与後すぐに腓腹筋の収縮は減弱しはじめ、15分後にピークに達した(Fig. 6)。

5. 摘出平滑筋臓器に関する実験

1) ラット胃底および非妊娠、妊娠子宮標本における直接作用および相互作用

本薬の槽内最終濃度 10^{-5} および 10^{-4} M は6例中1または2例の胃底標本をわずかに収縮させたが残りの標本には影響を及ぼさなかった。また、非妊娠子宮標本のトーマスにも影響を及ぼさなかった。5-hydroxytryptamine 10^{-7} M は胃底標本を著明に収縮させ、oxytocin 10^{-3} U/ml も非妊娠子宮標本を著明に収縮させた(Table 6)。また、本薬は 10^{-5} および 10^{-4} M で妊娠子宮標本の自動収縮力および収縮頻度にも影響を及ぼさなかった(Table 7)。5-hydroxytryptamine の胃条片収縮作用およびoxytocin の子宮収縮作用に対しても本薬の 10^{-5} および 10^{-4} M はほとんど影響を及ぼさなかった。Cyproheptadine 10^{-7} M は5-hydroxytryptamine の収縮作用を抑制した(Table 8)。

2) モルモット回腸縦走筋および輸精管における直接作用および相互作用

本薬の槽内最終濃度 10^{-5} および 10^{-4} M は回腸縦走筋標本および輸精管標本のトーマスにほとんど影響を及ぼさなかった。Acetylcholine 10^{-7} M および histamine 10^{-6} M は回腸縦走筋の収縮、noradrenaline 10^{-4} M は輸精管の収縮を惹き起こした(Table 6)。

Acetylcholine および histamine による回腸縦走筋の収縮、noradrenaline および下腹神経電気刺激による収縮にも本薬の 10^{-5} および 10^{-4} M は影響を及ぼさなかった。Atropine 10^{-8} M は acetylcholine の収縮作用を、tripelenamine 10^{-8} M は histamine の収縮作用を、phentolamine 10^{-6} M は noradrenaline の収縮作用を、hexamethonium

10^{-4} M は下腹神経電気刺激による収縮をそれぞれ抑制した(Table 8)。

6. 血液に関する実験

1) 凝固・線溶系に及ぼす影響

外因系凝固過程に関与する凝固諸因子の異常を検索するプロトロンビン時間は、血漿に本薬を添加した後でも何らかの変化がみられなかった。同様に、内因系凝固過程に関与する諸因子の異常を検査する活性化部分トロンボプラスチン時間は、本薬添加量の多少にかかわらずほとんど差がみられず、統計的な有意差はなかった。

本薬添加血漿におけるトロンビン時間は、対照血漿の凝固時間との比較で差は認められなかった。一方、線溶系に関する検査法の一つである経時的トロンビン時間は、解置30および60分における対照および被験血漿の間で差がみられなかった。同様に、プラスミノゲン量およびアンチプラスミン活性も本薬の血漿への添加による影響はなかった(Table 9-1, 9-2)。

2) 溶血性試験

対照および被験血液における溶血性は、HSP, HMP, HEP および HW のいずれにも差異はみられなかった(Table 10-1, 10-2)。

3) 血小板凝固集能に及ぼす影響

本薬添加 PRP における ADP 凝集は、被験薬添加 PRP の平均値がやや低値を示したが、個体による変動が大きく、全般的には被験薬添加による凝集能への影響はみられなかった。同様に、本薬添加 PRP における collagen 凝集には亢進あるいは抑制の様相はみられなかった(Table 11-1, 11-2)。

Ⅲ. 考 察

Macrolide 系抗生物質である erythromycin 誘導体はグラム陽性菌やマイコプラズマに対してそれらの蛋白合成を阻害して抗菌効果を示し、その抗菌スペクトルは一般に penicillin と tetracycline の中間に位置するといわれている¹⁰⁾。erythromycin 誘導体は胃部不快感やアレル

Table 5 Influence on skin twitch reflex in guinea pigs

Drug	Concentration (w/v %)	No. tested	Animals with inhibited skin twitch reflex after drug application ^{a)}							
			Before ^{b)}	1	5	10	15	30	45	60 (min)
Vehicle control ^{c)}		10	0	0	0	0	0	0	0	0
RU 28965	0.1	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	1.0	10	0	0	0	0	0	0	0	0
Tetracaine	0.1	10	0	10*	10*	10*	10*	10*	3	0

a) Drugs 0.05 ml administered intradermally on the back

b) Before treatment

c) : 0.9 % saline containing 1 N-HCl and 1 N-NaOH

* P<0.05

ギー反応などの副作用¹¹⁾をまれに惹き起こすことが知られているが、その他の薬理作用についての報告はあまりない。

中枢神経系に関する実験により、本薬の300 mg/kg 胃内投与でマウスの自発運動が抑制される傾向を示した。しかし、この効果は一過性であったことおよび chlorpromazine 10 mg/kg 胃内投与による抑制効果よりもはるかに弱いことから特異的效果とは考えられない。また本薬は300 mg/kg 腹腔内投与でラット自発脳波や脊髄反射に影響を及ぼさなかったこと、FOURNEX らの報告²⁾でも中枢効果はほとんどみられなく、わずかに hexobarbital

睡眠を300 mg/kg 経口投与で延長しているだけであったことなどから、本薬に特異的な中枢神経作用はないものと考えられる。

本薬は300 mg/kg 胃内投与でも無麻酔ラットの血圧や心拍数に影響を及ぼさず、麻酔イヌでの成績²⁾と一致した。また、モルモット摘出心房に本薬の 10^{-4} Mを適用しても右心房の自発拍動数および左心房の電気刺激収縮はほとんど変化していなかった。これら *in vivo* および *in vitro* での成績を考え併せると、本薬には循環器系に対する特異的作用はないものと考えられる。

消化器系に関する実験より、本薬は300 mg/kg 胃内投

Fig. 6 Influence on contraction of gastrocnemius muscle induced by electric stimulation of sciatic nerve in anesthetized rats

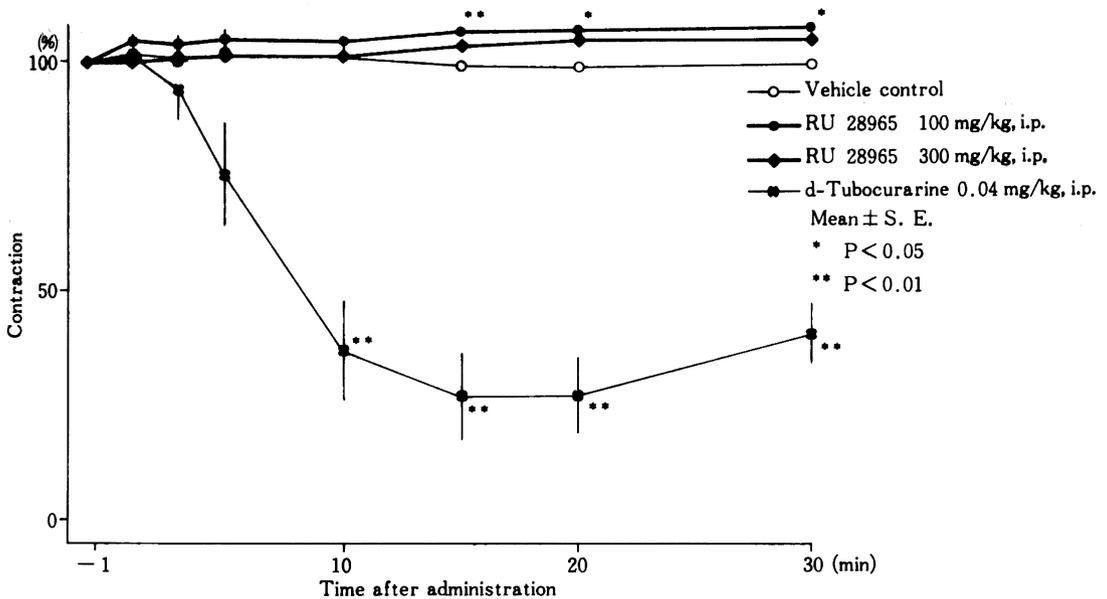


Table 6 Direct effect on isolated organ strips from rat and guinea pig

Species	Strip	Contractile force (g-tension)						
		RU 28965		Acetylcholine	Histamine	5-HT ^{a)}	Oxytocin	Noradrenaline
		10^{-5} M	10^{-4} M	10^{-7} M	10^{-6} M	10^{-7} M	10^{-3} U/ml	10^{-4} M
Rat	Stomach	0.3±0.2	0.2±0.3	—	—	4.8±1.0	—	—
	Nonpregnant uterus	0	0	—	—	—	2.1±0.2	—
Guinea pig	Ileum	0	0	0.9±0.2	1.9±0.2	—	—	—
	Vas deferens	0	0	—	—	—	—	4.0±0.9

Mean±S.E. n=6

^{a)}: 5-Hydroxytryptamine

与あるいは腹腔内投与でもラットの胃液分泌および胆汁分泌に影響を及ぼさなかったが、FOURNEX らの報告²⁾では本薬の30ないし300 mg/kg 経口投与はラットの胃液分泌量をいずれの用量でも約半分に抑えている。実験はどちらも SHAY ら¹⁾の方法であるが、今回の実験は ether 吸入麻酔下に幽門結紮を行い、4 時間後に胃液分泌量やその pH を測定しているのに対して、FOURNEX らは経口的に補液したのち chloral 腹腔内投与麻酔下で幽門を結紮し、3 時間後に胃液分泌量やその pH を測定している。

実験条件が異なっていたため、胃液分泌量の成績が一致しなかったものと考えられる。しかし、胃液の pH はいずれの実験においても上昇し、この点は一致していた。

本薬の1%溶液をモルモットに点眼しても角膜反射は抑制されず、皮内投与した部位の皮膚攣縮反射も抑制されなかった。また、麻酔ラットの坐骨神経刺激による腓腹筋収縮を抑制しなかった。これらの成績より、本薬には局所麻酔作用や神経筋接合部遮断作用はないといえる。ラットおよびモルモットからの摘出平滑筋臓器に本薬

Table 7 Influence on spontaneous contraction in the isolated uterus of pregnant rat

Drug ^{a)}	Concentration (M)	Contraction			
		Frequency (per 15 min.)		Force (g-tension)	
		Pre-drug	Post-drug	Pre-drug	Post-drug
RU 28965	10 ⁻⁵	7.8±0.6	7.8±0.5	5.3±0.9	5.3±0.9
	10 ⁻⁴	7.5±0.7	6.2±1.1	7.0±0.9	6.5±0.9*

Mean ± S.E. n=6

^{a)} Drugs applied for 15 min

* P<0.05

Table 8 Influence on contraction of isolated animal organs induced by spasmogenic agents or electric stimulation

Drug	Concentration (M)	Treatment ^{a)}	Contractile force (g)					E.S. ^{g)}
			Spasmogenic agent					
			ACh ^{b)} 10 ⁻⁷ M	Hist. ^{c)} 10 ⁻⁶ M	5-HT ^{d)} 10 ⁻⁷ M	Oxy. ^{e)} 10 ⁻³ U/ml	NA ^{f)} 10 ⁻⁴ M	
RU 28965	10 ⁻⁵	Before	0.9±0.2	1.9±0.2	4.8±1.0	2.1±0.2	4.0±0.9	3.1±0.5
		After	0.9±0.2	1.9±0.3	4.9±0.9	2.0±0.1	4.5±0.5	3.1±0.5
	10 ⁻⁴	Before	0.8±0.1	1.7±0.3	4.4±0.7	2.0±0.2	4.4±0.4	2.9±0.4
		After	0.9±0.1*	1.6±0.2*	4.2±0.6	1.9±0.2	4.4±0.4	3.0±0.4
Atropine	10 ⁻⁸	Before	0.7±0.0	—	—	—	—	—
		After	0.1±0.0**	—	—	—	—	—
Tripeleminine	10 ⁻⁸	Before	—	2.5±0.2	—	—	—	—
		After	—	0.8±0.1**	—	—	—	—
Cyproheptadine	10 ⁻⁷	Before	—	—	5.2±0.6	—	—	—
		After	—	—	2.1±0.2**	—	—	—
Phentolamine	10 ⁻⁶	Before	—	—	—	—	4.0±0.5	2.6±0.6
		After	—	—	—	—	2.4±0.3**	2.7±0.6
Hexamethonium	10 ⁻⁴	Before	—	—	—	—	4.9±0.6	3.6±0.6
		After	—	—	—	—	5.1±0.5	0.7±0.3**

Each value represents the mean and standard error for 6 preparations

^{a)} Preparations pretreated with the drugs for 15 min

^{b)} Acetylcholine, tested on guinea pig ileum

^{c)} Histamine, tested on guinea pig ileum

^{d)} 5-Hydroxytryptamine, tested on rat fundus strip

^{e)} Oxytocin, tested on rat uterus

^{f)} 1-Noradrenaline, tested on guinea pig vas deferens

^{g)} Electric stimulation, tested on guinea pig vas deferens

* P<0.05

** P<0.01

Table 9-1 Influence on prothrombin time, activated partial thromboplastin time, thrombin time, serial thrombin time, plasminogen and antiplasmin values in rabbit plasma

Amount of RU 28965 ($\mu\text{g}/\text{ml}$ plasma)	PT (sec)	A-PTT (sec)	TT (sec)	STT (sec)		Plasminogen (%)	Antiplasmin (%)
				30 min later	60 min later		
Vehicle control ^{a)}	8.1 \pm 0.1	32.1 \pm 0.8	12.0 \pm 0.2	14.5 \pm 0.3	16.1 \pm 0.6	100 \pm 9	98 \pm 3
0.3	8.2 \pm 0.1	32.2 \pm 1.0	12.0 \pm 0.5	14.3 \pm 0.1	16.4 \pm 0.5	102 \pm 8	99 \pm 1
1.0	8.4 \pm 0.2	32.2 \pm 0.7	11.8 \pm 0.7	14.0 \pm 0.3	15.8 \pm 0.5	104 \pm 9	99 \pm 2
3.0	8.2 \pm 0.1	33.1 \pm 0.7	12.0 \pm 0.4	15.1 \pm 0.3	16.1 \pm 0.3	100 \pm 9	100 \pm 2

Mean \pm S.E. n=5

PT : Prothrombin time

A-PTT : Activated partial thromboplastin time

TT : Thrombin time

STT : Serial thrombin time

^{a)} : 0.9 % saline containing 1 N-HCl and 1 N-NaOH

Table 9-2 Influence on prothrombin time, activated partial thromboplastin time, thrombin time, serial thrombin time, plasminogen and antiplasmin values in rabbit plasma

Amount of RU 28965 ($\mu\text{g}/\text{ml}$ plasma)	PT (sec)	A-PTT (sec)	TT (sec)	STT (sec)		Plasminogen (%)	Antiplasmin (%)
				30 min later	60 min later		
Vehicle control ^{a)}	9.0 \pm 0.2	27.4 \pm 0.8	10.9 \pm 1.0	11.2 \pm 0.7	14.0 \pm 0.4	107 \pm 9	104 \pm 3
6.0	8.5 \pm 0.1*	27.6 \pm 1.0	10.4 \pm 0.8	10.6 \pm 0.8	13.9 \pm 0.6	108 \pm 9	105 \pm 2
12.0	8.8 \pm 0.1	27.9 \pm 1.1	10.8 \pm 0.9	10.5 \pm 1.0	13.6 \pm 0.3	111 \pm 9	107 \pm 3

Mean \pm S.E. n=5

PT : Prothrombin time

A-PTT : Activated partial thromboplastin time

TT : Thrombin time

STT : Serial thrombin time

^{a)} : 0.9 % saline containing 1 N-HCl and 1 N-NaOH

* : P<0.05

Table 10-1 Influence on osmotic fragility of rabbit red blood cells

Hemolysis point	Amount of RU 28965 ($\mu\text{g}/\text{ml}$ blood)			
	Vehicle control ^{a)}	0.6	2.0	6.0
HSP (mOsm)	115 \pm 1	114 \pm 1	117 \pm 1	117 \pm 1
HMP (mOsm)	100 \pm 1	101 \pm 1	102 \pm 1	101 \pm 1
HEP (mOsm)	77 \pm 1	76 \pm 1	77 \pm 1	77 \pm 1
HW (mOsm)	38 \pm 1	38 \pm 1	40 \pm 1	40 \pm 1

Mean \pm S.E. n=5

Performed at 37 $^{\circ}\text{C}$ for 10 min

HSP : Hemolysis starting point

HMP : Hemolysis maximum point

HEP : Hemolysis ending point

HW : Hemolysis width

^{a)} : 0.9 % saline containing 1 N-HCl and 1 N-NaOH

Table 10-2 Influence on osmotic fragility of rabbit red blood cells

Hemolysis point	Amount of RU 28965 ($\mu\text{g/ml}$ blood)	
	Vehicle control ^{a)}	12.0
HSP (mOsm)	117 \pm 1	119 \pm 1
HMP (mOsm)	101 \pm 1	103 \pm 1*
HEP (mOsm)	76 \pm 0	77 \pm 0
HW (mOsm)	41 \pm 1	42 \pm 1

Mean \pm S.E. n=5

Performed at 37 °C for 10 min

HSP : Hemolysis starting point

HMP : Hemolysis maximum point

HEP : Hemolysis ending point

HW : Hemolysis width

^{a)} : 0.9 % saline containing 1 N-HCl and 1 N-NaOH

* : P<0.05

Table 11-1 Influence on ADP or collagen-mediated aggregation of rabbit platelets

Amount of RU 28965 ($\mu\text{g/ml}$ PRP)	ADP ($5 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-4} \text{M}$)	Collagen (2.5~12.5 $\mu\text{g}/250 \mu\text{l}$ PRP)
Vehicle control ^{a)}	100 \pm 0	100 \pm 0
0.3	96 \pm 2	102 \pm 4
1.0	94 \pm 4	101 \pm 3
3.0	97 \pm 2	99 \pm 3

Mean \pm S.E. n=5

Performed at 37 °C for 3 min

All data shown as relative ratio against maximal transmittance in vehicle control

PRP : Platelet-rich plasma

^{a)} : 0.9 % saline containing 1 N-HCl and 1 N-NaOH

Table 11-2 Influence on ADP or collagen-mediated aggregation of rabbit platelets

Amount of RU 28965 ($\mu\text{g/ml}$ PRP)	ADP ($1 \times 10^{-4} \text{M}$)	Collagen (12.5 $\mu\text{g}/250 \mu\text{l}$ PRP)
Vehicle control ^{a)}	100 \pm 0	100 \pm 0
6.0	95 \pm 4	103 \pm 3
12.0	99 \pm 2	103 \pm 3

Mean \pm S.E. n=5

Performed at 37 °C for 3 min

All data shown as relative ratio against maximal transmittance in vehicle control

PRP : Platelet-rich plasma

^{a)} : 0.9 % saline containing 1 N-HCl and 1 N-NaOH

の $10^{-4}M$ を適用してもそれぞれの標本のトーンスはほとんど変化せず、また、acetylcholineなどの自律神経作用薬などにも影響を及ぼさなかった。これらのことから、本薬には平滑筋に対する直接作用および自律神経作用薬との相互作用もないものと考えられる。

ウサギ血漿に本薬を添加して諸凝固時間を計測したが、いずれも変化が認められず、本薬には血液凝固因子への直接的作用もないものと考えられる。また線溶系に関する諸検査の結果についても同様と思われる。

CPC法による溶血性試験においても、HSPを始めとする諸結果で本薬添加による影響がみられなかったことから、本薬は直接的な溶血作用を有していない。本薬の血小板凝集に及ぼす影響については、本薬添加PRPにおけるADP凝集の平均値がやや低値を示した。しかし、通常の血小板凝集でも時間経過に伴う数パーセント前後の変動幅を示すことおよび個体による変動が大きいことから、被験PRPにおけるADP凝集の値はほぼ正常域の変動である。したがって、ADPおよびcollagen凝集に対する本薬の直接的な抑制あるいは亢進作用はないものと考えられる。

文 献

- 1) 日本ルセル株式会社資料。
- 2) FOURNEX, R., FICHELE, J. and JOUQUEY, S. : RU 28965 5.1.1 General pharmacology. 日本ルセル株式会社資料
- 3) KÖNIG, J. F. R. and KLIPPEL, R. A. : The rat brain, A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of brain stem. ROBERT, E. Krieger Pubs. Co. Inc., Huntington, New York, 1970
- 4) SHAY, H., KOMAROV, S. A., FELS, S. S., MERANCE, D., GRUENTEN, M. and SIPLET, H. : A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterol.* 5, 43-61, 1945
- 5) PRESTON, J. B. and VAN MAANEN, E. F. : Effect of frequency of stimulation on the paralyzing dose of neuromuscular blocking agent. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 107 : 165-171, 1953
- 6) 日本ルセル株式会社資料 : RU 28965説明書(治験用)
- 7) MUSSONI, L., RACZKA, E., CHMIELEWSKA, J., DONATI, M. B. and LATALLO, Z. S. : Plasminogen assay in rabbit, rat and mouse plasma using the chromogenic substrate S-2251. *Thromb. Res.*, 15 : 341-349, 1979
- 8) 山中 学 : Coil planet centrifugationによる溶血検査。医学のあゆみ, 101 : 607-612, 1977
- 9) 今岡真義 : コラゲン浮遊液の作製法。臨床検査, 22 : 920-921, 1978
- 10) 井上松久 : 各種抗生物質の今後の発展, 5. マクロライドおよびその類似剤。日本臨床, 42 : 553-559, 1984
- 11) SANDE, M. A. and MANDELL, G. L. : Antimicrobial agents, tetracycline, chloramphenicol, erythromycin, and miscellaneous antibacterial agents. In. GOODMAN GILMAN, A., GOODMAN, L. S., RALL, T. W. and MURAD, F. (Eds) : *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th ed., MACMILLAN, N. Y. pp. 1170-1198, 1985

PHARMACOLOGY OF RU 28965, A NEW ERYTHROMYCIN DERIVATIVE

HIROMI IIZUKA, AKIRA SHIMADA, YOSHIFUMI TANIMOTO, TSUGIO KANEKO and TOMOJI YANAGITA

Preclinical Research Laboratories, Central Institute for Experimental Animals

We investigated the pharmacological effects of RU 28965, a new erythromycin derivative, with the following results.

No influence was observed on spontaneous motor activity in mice, spontaneous EEG activity in rats, or spinal reflex activity in rats after intragastric or intraperitoneal administration of 100 and 300 mg/kg of the drug. The drug did not affect the blood pressure or heart rate in unanesthetized rats at 100 and 300 mg/kg, i.g. Further, the drug did not affect the chronotropic or inotropic action of isolated guinea pig atria at 10^{-5} and 10^{-4} M. Gastric and bile secretions in rats were not affected by the drug at 100 and 300 mg/kg, i.g. or i.p., whereas the pH of the gastric juice increased. The drug in concentrations of 10^{-5} and 10^{-4} M did not affect the tonus of isolated stomach fundus, ileum, vas deferens, pregnant or non-pregnant uterus from rats or guinea pigs. No interaction of the drug with acetylcholine, 5-hydroxytryptamine, oxytocin, histamine or noradrenaline was observed in the isolated organs. Also, contraction of the vas deferens evoked by electric stimulation of the hypogastric nerve was not affected. The drug did not show local anesthetic effect such as surface or infiltration anesthesia in concentrations of 0.1 and 1%. No neuromuscular blockade was observed in anesthetized rats following intraperitoneal administration of 100 and 300 mg/kg. The drug in concentrations of 0.6~12.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ had no effect on the coagulation-fibrinolysis system, on platelet aggregation, or on erythrocyte osmotic fragility in rabbits.

From these results, no significant pharmacological effects of the drug were recognized.