

Cefodizime sodium (THR-221)の一般薬理作用(第2報) —呼吸・循環器系およびその他に対する作用—

神田敦弘・田島清孝・春野明弘・藤原耕介
味岡廣房・吉村祐志・橋本佳幸・丸伝章*
浅野間久恵*・三宅秀和
大鵬薬品工業株式会社研究開発本部
開発研究所・安全性研究所*

Cefodizime sodium (THR-221)の呼吸、循環器系およびその他に対する一般薬理作用を検討し、以下の結果が得られた。

1. 呼吸、循環器系: THR-221を麻酔下の動物に投与した際ネコでは50 mg/kg(i.v.)以上、イヌでは500 mg/kg(i.v.)以上、サルでは1500 mg/kg(i.v.)で血圧低下作用を示した。ウサギでは50 mg/kg(i.v.)より血圧上昇例がみられた。無麻酔下のイヌでは150 mg/kg(i.v.)で影響なかった。摘出ウサギ心臓、摘出モルモット心房に対して影響は認められなかった。摘出ウサギ大動脈標本に対して影響なかったが、摘出ウサギ耳介灌流標本において 10^{-1} g/mlで血管拡張作用を示した。摘出モルモット気管筋では 10^{-3} g/mlで弱い弛緩作用を示し、His収縮も軽度抑制した。

2. 消化器系: ラット胃液分泌の抑制やマウス腸管炭末輸送の軽度亢進が1500 mg/kg(i.v.)の投与で認められた。摘出ウサギ十二指腸自動運動や摘出モルモット回腸に対しては影響しなかった。ラットの胆汁分泌に対しては用量依存的な分泌亢進が認められた。

3. 泌尿、生殖系: ラットの尿の浸透圧上昇、 Na^+ 、 K^+ の排泄の増加が1500 mg/kg(i.v.)で認められた。摘出モルモット輸精管に対しては影響せず、摘出ラット子宮(妊娠、非妊娠)に対しては 10^{-3} g/mlで自動運動を抑制した。

4. その他: 節前線維電気刺激およびadrenaline刺激によるネコ瞬膜収縮の抑制やラット carrageenin浮腫の軽度抑制が1500 mg/kg(i.v.)で認められた。ラット神経筋接合部への影響およびモルモット局所麻酔作用は認められなかった。血糖値に対しては、1500 mg/kg(i.v.)の投与によってラットで低下を示したがウサギでは影響は認められなかった。ラットおよびウサギの血液凝固系への影響は認められなかった。

以上の様に、THR-221は他のセフェム系抗生物質と比べ、特に異なる作用を認めなかった。

Cefodizime sodium(以下 THR-221と略す)はヘキスト社(西独)およびルセル社(仏)が開発された注射用セフェム系抗生物質である。

山本ら¹⁾は、THR-221の一般薬理として中枢神経系に対する作用を検討し、作用が極めて弱いことを報告した。今回著者らは THR-221の呼吸、循環器系およびその他に対する作用を検討したので報告する。なお、本実験の実施期間は1985年6月～1986年7月までである。

I. 実験材料

1. 実験動物

マウス(ddY, 雄)ラット(Wistar, 雌雄), モルモット(Hartley, 雄), ウサギ(日本白色種, New Zealand White, NZW と略, 雄), ネコ(雑種, 雌雄), イヌ(Beagle 種, 雄)およびサル(インド産アカゲザル, 雄)を使用し

た。動物はすべて恒温(マウス, ラット $24 \pm 1^\circ\text{C}$, モルモット, ウサギ, ネコ, イヌ $23 \pm 1^\circ\text{C}$, サル $25 \pm 1^\circ\text{C}$), 恒湿(マウス, ラット $55 \pm 5\%$, モルモット, ウサギ, ネコ, イヌ $55 \pm 10\%$, サル $50 \pm 10\%$), 定時照明(6:00 a.m.～6:00 p.m.)の条件下で一定期間予備飼育後実験に使用した。

2. 使用薬物

THR-221(ヘキスト社, Lot No. E 040)は生理食塩液に溶解し、静脈内投与の際には特に記載のない限り4 ml/kgとなる様に調製し、サル, イヌ, ネコ, ウサギの場合は10 ml/minの速度で、ラット, マウスの場合はそれぞれ約1 ml/20 sec, 0.1 ml/10 secの速度で注入した。その他、実験に用いた主な薬物は acetylcholine chloride (ACh と略, 第一), adenosine(半井), 塩酸 adrenaline (Ad と略, 第一), adenosine 5'-diphosphate(ADP と略,

Sigma), atropine sulfate(和光, 東京化成), barium chloride(BaCl₂, 半井), cefazolin(Sigma), 塩酸 cefotiam(武田), α -chloralose(和光), dehydrocholate sodium(半井), diphenhydramine hydrochloride(半井), furosemide(日本ヘキスト), heparin sodium(清水), hexamethonium bromide(山之内), histamine dihydrochloride(His と略, 和光), insulin(Sigma), lidocaine hydrochloride(藤沢), *dl*-noradrenaline hydrochloride(NAd と略, 三共), papaverine hydrochloride(半井, 和光), pentobarbital sodium(Abbott, Pitman-Moore), phenylbutazone(Sigma), d-tubocurarine chloride(和光)および urethane(半井, 東京化成)である。

3. 統計処理

有意差検定は Student's t-test で行った。

II. 実験方法

1. 呼吸, 循環器系に及ぼす影響

1) 麻酔下イヌの呼吸, 血圧, 心拍数, 血流量, 心電図

イヌ(Beagle 種, 8.4~12.7 kg, 雄)を pentobarbital sodium(30 mg/kg, i.v.)により麻酔し, 背位に固定した。呼吸は気管カニューレを挿入して呼吸トランスジューサー(TMI, DLP-0.5)に, 血圧は右側大腿動脈にカニューレを挿入して血圧トランスジューサー(Narco, RP 1500 i)に, 心拍数は血圧脈波より心拍計に, 血流量は左側大腿動脈に非観血型血流計プローブを装着して電磁血流計(Narco, RT-500)に接続し, それぞれポリグラフ(日本光電, RMP-6018 M)上に記録した。心電図(標準四肢第 I, II, III誘導)も同時に記録(日本電気三栄, 1 E 31)した。薬物は右側大腿静脈より投与した。

2) 無麻酔下イヌの血圧, 心拍数

イヌ(Beagle 種, 8.5~10.5 kg, 雄)を用い HIMORI²⁾らの方法に従って大腿動脈より腹大動脈内に血圧測定用カニューレを, 同様にして大腿動脈より腹大静脈内に薬物投与用カニューレを植え込み, 1週間以上経過した後に実験を開始した。血圧の測定は防音シールド室内にて無麻酔, 無拘束下で連続的に行った。心拍数は血圧脈波より導出した。薬物間の投与は6日間以上の間隔を置いた。

3) 麻酔下サル, ネコおよびウサギの呼吸, 血圧, 心拍数

サル(アカゲザル, 5.95~8.55 kg, 雄), ネコ(雑種, 2.9~4.9 kg, 雌雄)およびウサギ(日本白色種, 2.0~2.4 kg, 雄)を用い, 前項 1) で述べたのとはほぼ同様の方法で行った。

4) ウサギ摘出心臓

ウサギ(日本白色種, 3.0~3.6 kg, 雄)の心臓を摘出

し, Langendorff 法に従って冠動脈を Krebs-Henseleit 液(37±1°C, 95% O₂-5% CO₂ 混合ガス通気)にて70 cm-H₂O の圧力で灌流した。左室内圧は心尖部より刺入した注射針より血圧トランスジューサーに接続して, 心拍数は左室内圧波より心拍計に接続して, 冠流量は電磁血流計(Narco, RT-500)を介してポリグラフ(日本光電, RMP-6018 M)上に記録した。また左室内圧波の一次微分値(dp/dt)も同時に記録した。薬物は0.1 ml を灌流液中に注入した。

5) モルモット摘出心房

モルモット(Hartley, 330~430 g, 雄)の心臓を摘出し, 左右両心房標本を作製し Locke 液(30±1°C, 100% O₂ ガス通気)中に懸垂した。標本の収縮力は等張性トランスジューサー(日本電気三栄, 45071)を介して, 心拍数は心収縮液より心拍計に接続し, ポリグラフ上に記録した。

6) ウサギ摘出耳介血管

ウサギ(日本白色種, 2.9~3.6 kg, 雄)の耳介を摘出し, Krawkow-Pissemski 法に従い Locke 液で灌流し, 流出量を滴数計(夏目, KN-85 C)により記録した。薬物は0.1 ml を灌流液中に注入した。

7) ウサギ摘出大動脈条片

ウサギ(日本白色種, 2.0~2.2 kg, 雄)の胸部大動脈を摘出し, らせん標本(幅4 mm, 長さ30 mm)を作製して Krebs-Henseleit 液(37±1°C, 95% O₂-5% CO₂ 混合ガス通気)中に2 g の負荷を与え懸垂した。張力の変化は等尺性トランスジューサー(Ugo Basile, 7004)を介してレコーダー(東海医理科, TI-101)上に記録した。静止張力に対する薬物の影響および NAd 3×10⁻⁷g/ml の収縮反応に対する10分間前処置の影響を検討した。

8) モルモット摘出気管筋

モルモット(Hartley, 270~315 g, 雄)の気管を摘出し, 仲川ら³⁾の方法に従い気管連鎖標本を作製して Tyrode 液(32±1°C, 95% O₂-5% CO₂ 混合ガス通気)中に約1 g の負荷を与え懸垂した。張力の変化は等尺性トランスジューサー(日本光電, TB-612 T)を介してレコーダー(東海医理科, TI-101)上に記録した。静止張力に対する薬物の影響および His 3×10⁻⁶g/ml の収縮反応に対する弛緩作用を検討した。単独作用では薬物は5分間作用させ抗 His 作用では薬物添加8分後の弛緩の程度を検討した。

2. 消化器系に及ぼす影響

1) ラット胃液分泌

24時間絶食したラット(Wistar, 150~175 g, 雄)を1群10匹として用いた。エーテル麻酔下に開腹し, 幽門部を結紮した。その4時間後に胃を摘出して胃液を採取し分泌胃液量, pH および総酸度を測定した。なお, 薬物

は幽門結紮後直ちに尾静脈より投与した。

2) ラット胆汁分泌

ラット(Wistar, 172~273 g, 雄)を1群10匹として用いた。Urethane(1.5 g/kg, s.c.)麻醉下に開腹しポリエチレンチューブを胆管に挿入して胆汁を導出した。処置の2時間後より30分毎に胆汁を採取し液量を測定した。薬物は前値測定後静脈内投与し、投与後120分まで胆汁液量を測定した。

3) マウス腸管炭末輸送

18時間絶食したマウス(ddY, 24.5~29.1 g, 雄)を1群10匹として用いた。薬物静脈内投与10分後に5%活性炭懸濁液(0.25% CMC-Naに懸濁)を0.1 ml/10 g体重あたり経口投与しその30分後に胃から盲腸までの消化管を摘出した。胃幽門部から炭末の移動距離を測定し小腸全体に対する移動率を算出した。

4) モルモット摘出回腸

モルモット(Hartley, 250~410 g, 雄)の回腸を摘出し、Tyrode液(32±1°C, 95% O₂-5% CO₂混合ガス通気)中に1 gの負荷をかけて懸垂した。標本の収縮は等張性トランスジューサー(Ugo Basile, 7006)を介してレコーダー(Nippon Denshi Kagaku, U-125M)上に記録した。薬物の単独作用ならびにACh(10⁻⁷g/ml), His(10⁻⁷g/ml), BaCl₂(3×10⁻⁴g/ml)の収縮に対する薬物3分間前処置の影響を検討した。

5) ウサギ摘出十二指腸自動運動

ウサギ(日本白色種, 2.9~3.1 kg, 雄)の十二指腸を摘出し、Tyrode液(37±1°C, 95% O₂-5% CO₂混合ガス通気)中に1 gの負荷をかけて懸垂した。標本の運動は等張性トランスジューサー(Ugo Basile, 7006)を介してレコーダー(Nippon Denshi Kagaku, U-125 M)上に記録した。

3. 泌尿, 生殖器系に及ぼす影響

1) ラット尿量, 浸透圧, 電解質排泄

18時間絶食したラット(Wistar, 120~190 g, 雄)を1群9~10匹とし、体重の2.5%にあたる生理食塩液を負荷し、直ちに薬物を静脈内投与し、以後5時間の尿を採取して尿量, pH(日立堀場, F-7), 浸透圧(FISKE, OS型)およびNa⁺, K⁺(NOVA Biomedical, NOVA-1), Cl⁻(Radiometer, CMT 10)量を測定した。

2) モルモット摘出輸精管

モルモット(Hartley, 290~345 g, 雄)の輸精管を摘出し、Tyrode液(32±1°C, 95% O₂-5% CO₂混合ガス通気)中に0.5 gの負荷をかけて懸垂した。標本の収縮は等張性トランスジューサー(Ugo Basile, 7006)を介してレコーダー(Nippon Denshi Kagaku, U-125 M)上に記録した。薬物の単独作用ならびにNAd(5×10⁻⁶g/ml)の収縮

に対する薬物3分間前処置の影響を検討した。

3) ラット摘出子宮自動運動

非妊娠ラット(発情間期, Wistar, 230~270 g, 雌)および妊娠ラット(妊娠10日目, Wistar, 255~325 g, 雌)の子宮を摘出し、Locke-Ringer液(37±1°C, 95% O₂-5% CO₂混合ガス通気)中に0.5 gの負荷をかけて懸垂した。標本の運動は等張性トランスジューサー(Ugo Basile, 7006)を介してレコーダー(Nippon Denshi Kagaku, U-125 M)上に記録した。なお非妊娠ラットは膈垢試験にて発情間期のものを選び、妊娠ラットは発情前期の夜に同系同週齢の雄ラットと17時間(4:00 p.m.~9:00 a.m.)同居させ、翌朝の膈垢中に精子を認めた日を妊娠0日目とした。

4. その他の作用

1) ネコ瞬膜収縮

ネコ(雑種, 2.3~4.6 kg, 雌雄)を用い、 α -chloralose(60 mg/kg, i.p.), urethane(500 mg/kg, i.p.)麻醉下にネコを脳定位固定装置に固定した後、常法に従って上頸部交感神経節の節前線維を剝離し、節前線維電気刺激(1 msec, 10 Hz, 5 sec, supramaximal voltage)あるいはAd(5~10 μ g/kg, i.v.)により瞬膜収縮を誘発した。瞬膜の緊張変化は等尺性トランスジューサー(日本電気三栄, 45072)を用いて測定した。また、血圧および心拍数も同時に記録した。薬物は大腿静脈より投与した。

2) ラット坐骨神経-腓腹筋

ラット(Wistar, 325~370 g, 雄)をurethane(1.2 g/kg, i.p.)麻醉し、背位に固定して気管カニューレを挿入し気道を確保した。坐骨神経を電気刺激装置(日本電気三栄, W-310)で電気刺激(0.2 Hz, 0.3 msec, supramaximal voltage)して起こる腓腹筋の単収縮を等尺性トランスジューサー(日本電気三栄, 45072)を介してポリグラフ上に記録した。薬物は大腿静脈より投与した。

3) モルモット局所麻醉(表面麻醉)

モルモット(Hartley, 325~365 g, 雄)を1群3匹として用い、両眼に被検溶液0.1 mlずつ滴下しそれぞれ30秒間維持した。その後5分間隔で30分後まで角膜を1/4注射針用マンドリン線で5回刺激し、瞬目反射の消失回数を測定した。また5回刺激のうち瞬目反射の消失回数が3回以上のものを表面麻醉作用ありとした。

4) 血糖値

i) ラット

18時間絶食したラット(Wistar, 145~178 g, 雄)を1群9~10匹として用い、薬物静脈内投与前および投与後経時的に尾静脈より採血し、Dextrostix(マイルス・三共)を用いて血糖値を測定した。

ii) ウサギ

18時間絶食したウサギ(日本白色種, 2.6~3.0 kg, 雄)を1群4羽として用い, 薬物静脈内投与前および投与後経時的に耳静脈より採血し, Dextrostix(マイルス・三共)を用いて血糖値を測定した。

5) ラット carrageenin 浮腫

ラット(Wistar, 120~154 g, 雄)を1群10匹として用いた。Plethysmometer(Ugo Basile)を用いて右後肢容積を測定した後薬物を静脈内に投与し, その直後に1% carrageenin 懸濁液0.1 mlを右後肢足趾皮下に注射した。以後1時間毎に5時間まで足の容積を測定した。浮腫率は carrageenin 注射前の容積に対する値より算出した。なお, phenylbutazone は carrageenin 処置の1時間前に経口投与した。

6) 血液

i) 血液凝固

ラット(Wistar, 180~230 g, 雄)を1群10匹として用い, 薬物静脈内投与(投与量10 ml/kg, 投与速度1 ml/min)30分後にエーテル麻醉下に下大静脈より採血し, 血漿プロトロンビン時間(PT)および活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)を測定(三共, Coagumaster)した。

ii) 血小板凝集

a) *In vitro*

ウサギ(NZW, 3.1~5.1 kg, 雄)の耳介動脈より血液を採取(3.8% sodium citrateを1/10容量加)し, 遠心操作により多血小板血漿(PRP)を分離した。PRPの血小板数は乏血小板血漿(PPP)を用いて約50万/mm³に調製した。薬物を添加後, 37℃, 約1分間プレインキュベーションした後, ADP(7.5×10⁻⁶M)による凝集反応をアグリゴメーター(理化電機)を用いて測定した。

b) *Ex vivo*

ラット(Wistar, 157~206 g, 雄)を1群9~10匹として用い, 薬物静脈内投与30分後にエーテル麻醉下にて下大静脈より血液を採取(3.8% sodium citrateを1/10容量加)し, 遠心操作により多血小板血漿(PRP)を分離した。PRPの血小板数は乏血小板血漿(PPP)を用いて約100万/mm³に調製した。ADP(10⁻⁵M)による凝集反応をアグリゴメーター(理化電機)を用いて測定した。

III. 実験結果

1. 呼吸・循環器系に及ぼす影響

1) 麻醉下イヌの呼吸, 血圧, 心拍数, 血流量, 心電図

平均血圧, 心拍数および血流量の変化を Fig. 1 に示した。平均血圧に対して THR-221の15, 50および150 mg/kgの静脈内投与ではほとんど影響なく, 500 mg/kg

で投与開始後3~5分前値に比べ10 mmHg(6%)程度低下し, 約15分後に回復した。1500 mg/kgではこの作用がより強くなり, 投与開始後5分で約20 mmHg(14%)低下し, 以降ゆるやかに回復した。心拍数に対しては THR-221の1500 mg/kg投与の6例中1例に低下作用がみられた他は特に影響を及ぼさなかった。血流量に対しては THR-221の15~1500 mg/kgの投与により増加傾向を示したが, 生理食塩液(溶媒)の投与でも増加傾向を示したため, 特に影響ないものと思われた。呼吸に対しては THR-221の500 mg/kgまで特に作用なく, 1500 mg/kgで呼吸数の増加がみられ, さらに振幅の低下する例もみられた。心電図に対しては1500 mg/kgで影響を及ぼさなかった。また, 1500 mg/kgを0.65 ml/minの速度で注入した場合の測定の1例を Fig. 2 に示したが, 呼吸, 血圧, 心拍数および血流量に対して特に影響を及ぼさなかった。なお, 比較に用いた Cefotiam(150 mg/kg)は著明な血圧低下作用を示した。

2) 無麻醉下イヌの血圧, 心拍数

測定の1例を Fig. 3 に示した。THR-221の150 mg/kgの投与中に, 血圧, 心拍数の一過性の増加作用がみられた(4/4例)が, 生理食塩液投与群でも同様であった(2/3例)ため, 特に影響を及ぼさないものと思われた。

3) 麻醉下サル, ネコおよびウサギの呼吸, 血圧, 心拍数

i) サル

測定の1例を Fig. 4 に示した。生理食塩液投与でも弱い一過性の血圧変化を示す例があり(2/3例), THR-221の15, 50および150 mg/kgの投与でも同程度の変化であった。1500 mg/kgの投与では全例において血圧の弱い一過性の上昇後下降, 心拍数の弱い一過性の増加の後減少もしくは減少のみがみられた。また呼吸振幅の増加例もみられた。

ii) ネコ

平均血圧は生理食塩液の投与でも弱いが一過性の上昇傾向を示し, THR-221の15 mg/kgの投与では特に影響なく, 50 mg/kgより血圧下降作用を示し, 100および150 mg/kgでは同程度の作用(約10 mmHg下降, 8%)であった。またこの用量まで呼吸, 心拍数に特に影響を及ぼさなかった。1500 mg/kgでは血圧の下降がより顕著となり, 呼吸数の増加を示し, 心拍数は一過性の増加後減少する傾向を示した。なお, 比較に用いた Cefotiam(150 mg/kg)は血圧上昇作用を示した(Fig. 5)。

iii) ウサギ

測定の1例を Fig. 6 に示した。生理食塩液の投与でも極く弱い血圧上昇, 心拍数低下作用を示す例があり(3/6例), THR-221の15 mg/kg投与も同程度の作用であ

った。50および150 mg/kgでは、呼吸数の増加、血圧の上昇および心拍数の増加を示す例もみられたが、いずれも一過性かつ軽度であった。1500 mg/kgでは全例において呼吸数の増加がみられ、血圧および心拍数の上昇もしくは低下作用を示した。

4) ウサギ摘出心臓

測定の一例を Fig. 7 に示した。THR-221は 10^{-3} 、 10^{-2} および 10^{-1} g/ml(0.1 ml 注入)で、摘出心臓の左室内圧、心拍数、冠流量および dp/dt に対して影響を及ぼさなかった。

5) モルモット摘出心房

測定の一例を Fig. 8 に示した。THR-221は 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} および 10^{-3} g/mlで摘出心房の収縮力および心拍数に影響を及ぼさなかった。

6) ウサギ摘出耳介血管

測定の一例を Fig. 9 に示した。標本を通常の Locke 液で灌流した場合、THR-221は 10^{-3} 、 10^{-2} および 10^{-1} g/ml(0.1 ml 注入)で摘出耳介血管の灌流液量に影響を及

ぼさなかったが、NAd(10^{-7} g/ml)を含む Locke 液で灌流した場合、 10^{-1} g/mlで灌流液量の増加作用を示した。

7) ウサギ摘出大動脈条片

測定の一例を Fig. 10 および Fig. 11 に示した。THR-221は 10^{-5} 、 10^{-4} および 10^{-3} g/mlで摘出大動脈の静止張力および NAd 3×10^{-7} g/mlの収縮反応に影響を及ぼさなかった。

8) モルモット摘出気管筋

測定の一例を Fig. 12 および Fig. 13 に示した。THR-221は 10^{-8} および 10^{-7} g/mlで摘出気管筋の静止張力に影響を及ぼさなかったが 10^{-3} g/mlで弱い弛緩作用を示した。His 3×10^{-6} g/mlによる tonic contraction に対し THR-221は 10^{-8} および 10^{-7} g/mlで影響を及ぼさなかったが 10^{-3} g/mlで弱い弛緩作用を示した。

2. 消化器系に及ぼす影響

1) ラット胃液分泌

THR-221は15 mg/kg および150 mg/kgの投与で有意な作用を示さなかったが、1500 mg/kgの投与では胃液量

Fig. 1 Effects of intravenous administration of THR-221 and cefotiam on mean blood pressure (MBP), heart rate (HR) and femoral artery blood flow (BF) in anesthetized dogs

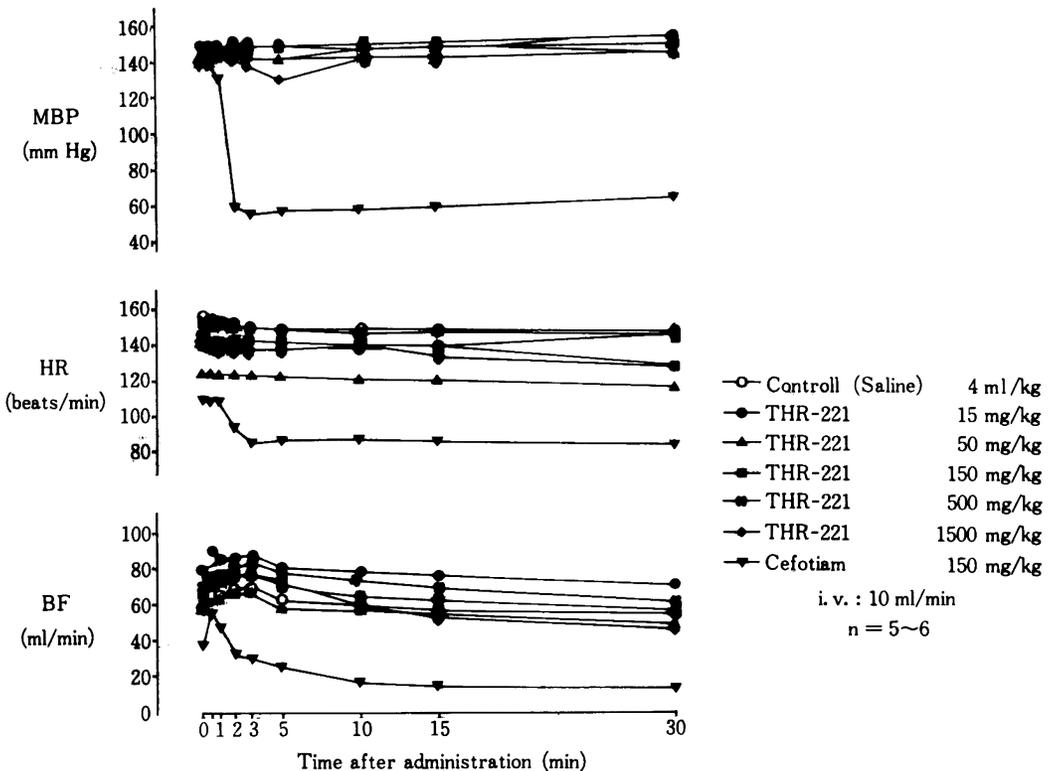


Fig. 2 Effect of intravenous administration of THR-221 on respiration(Resp), blood pressure(BP), heart rate(HR) and femoral artery blood flow(BF) in an anesthetized dog

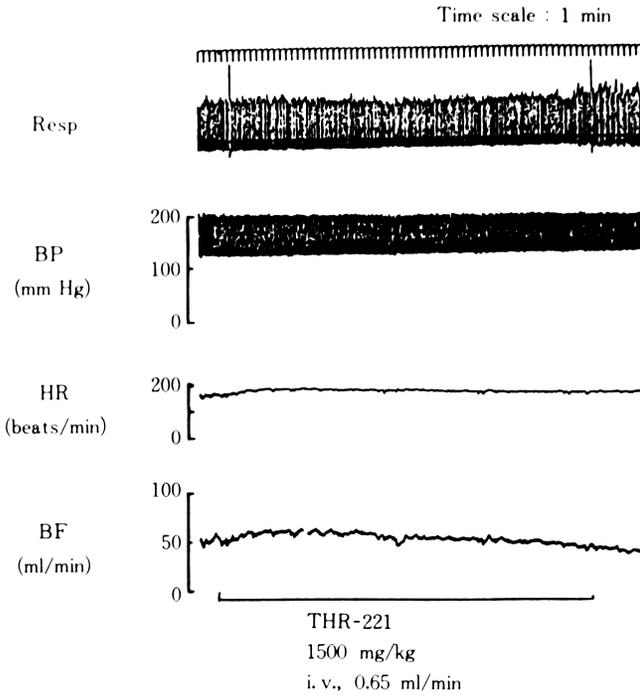
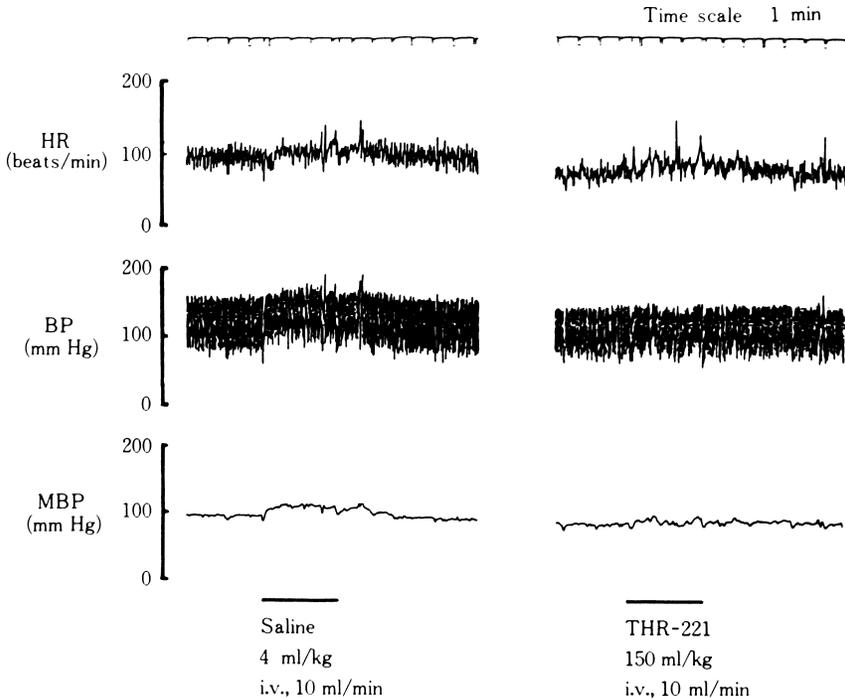


Fig. 3 Effect of intravenous administration of THR-221 on heart rate(HR), blood pressure(BP) and mean blood pressure (MBP) in conscious dogs



と総酸度の有意な低下が認められた(Table 1)。

2) ラット胆汁分泌

THR-221は10 mg/kg では影響を及ぼさなかったが、50 mg/kg で投与後0~0.5時間、250 mg/kg では投与後0~0.5および0.5~1.0時間で有意な胆汁分泌の亢進作用を認め、作用は用量依存的であった。一方、対照として用いた Cefazolin も THR-221と同様胆汁分泌の亢進作用を示したが、作用の程度は THR-221よりも弱いものであった(Table 2)。

3) マウス腸管炭末輸送

THR-221は15および150 mg/kg で腸管炭末輸送に影響を及ぼさなかったが、1500 mg/kg で有意な促進作用を

示した(Table 3)。

4) モルモット摘出回腸

測定 of 1例を Fig.14に示した。THR-221は 10^{-4} 、 10^{-5} および 10^{-3} g/ml で摘出回腸に対して単独作用を示さず、また ACh, His, BaCl₂ によるいずれの収縮に対しても影響を及ぼさなかった。

5) ウサギ摘出十二指腸自動運動

測定 of 1例を Fig.15に示した。THR-221は 10^{-3} 、 10^{-4} および 10^{-2} g/ml で摘出十二指腸自動運動に影響を及ぼさなかった。

3. 泌尿, 生殖器系に及ぼす影響

1) ラット尿量, 浸透圧, 電解質排泄

Fig. 4 Effect of intravenous administration of THR-221 on respiration (Resp), blood pressure (BP), mean blood pressure (MBP) and heart rate (HR) in an anesthetized monkey

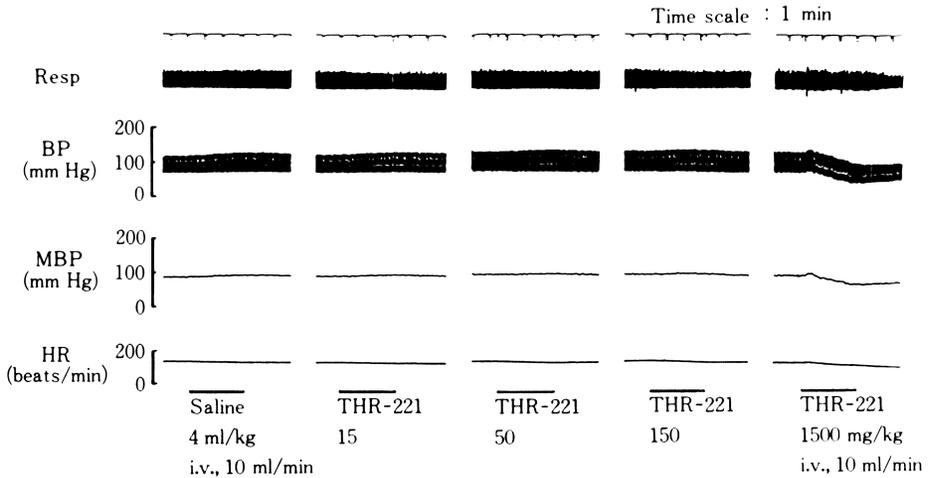


Fig. 5 Effect of intravenous administration of THR-221 and cefotiam on mean blood pressure (MBP) and heart rate (HR) in anesthetized cats

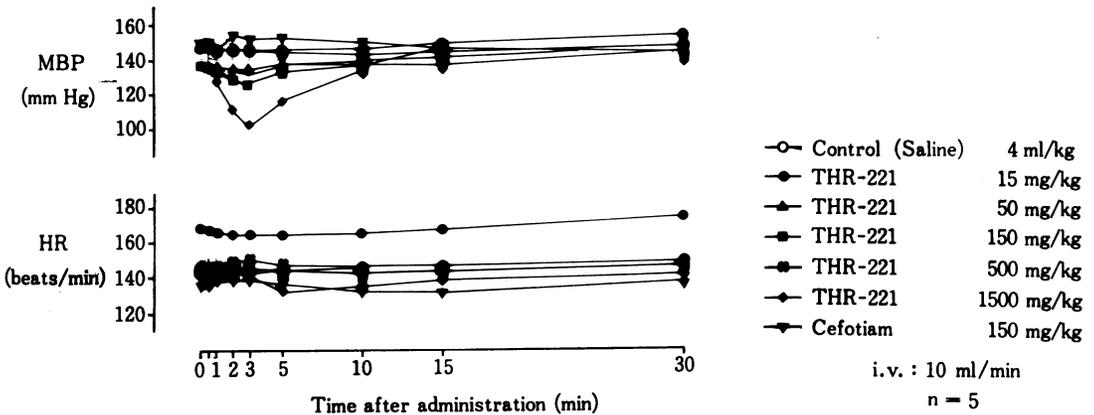


Fig. 6 Effect of intravenous administration of THR-221 on respiration (Resp), blood pressure (BP), mean blood pressure (MBP) and heart rate (HR) in an anesthetized rabbit

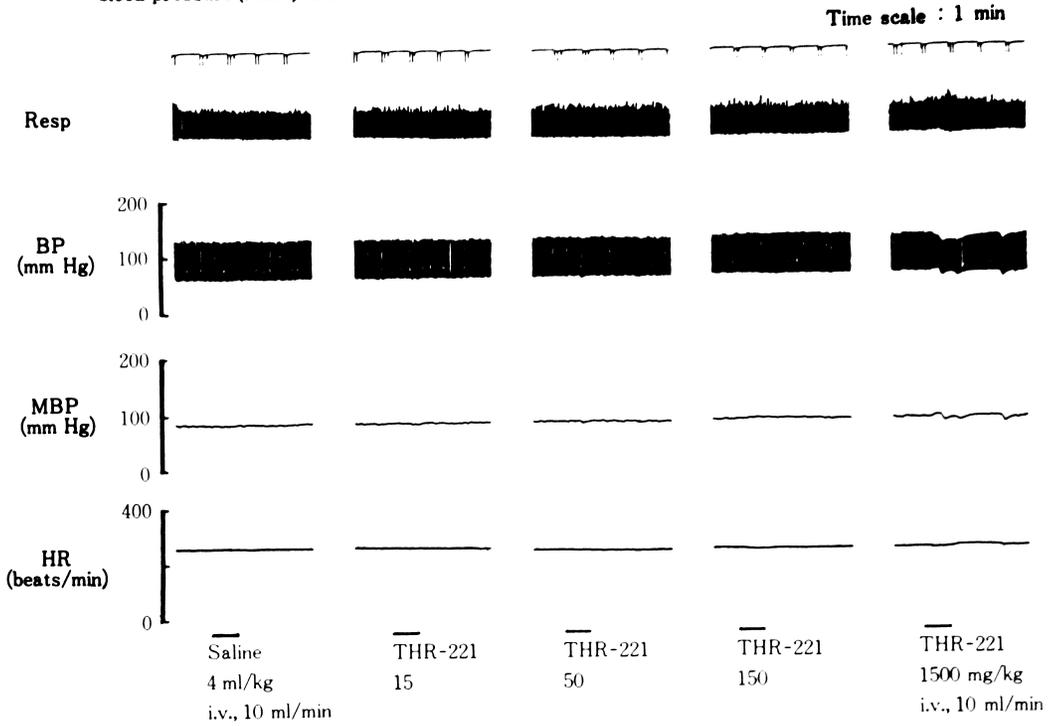


Fig. 7 Effect of THR-221 and adrenaline (Ad) on left ventricular pressure (LVP), heart rate (HR), coronary flow (CF) and dp/dt in isolated rabbit heart

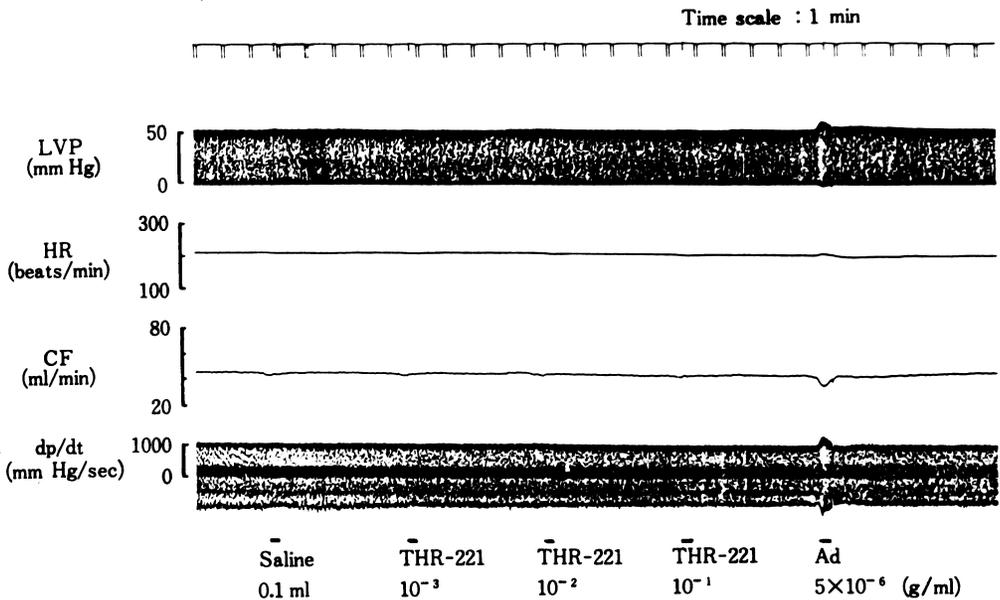


Fig. 8 Effect of THR-221 and acetylcholine (ACh) on heart contraction (HC) and heart rate (HR) in isolated guinea-pig atrium

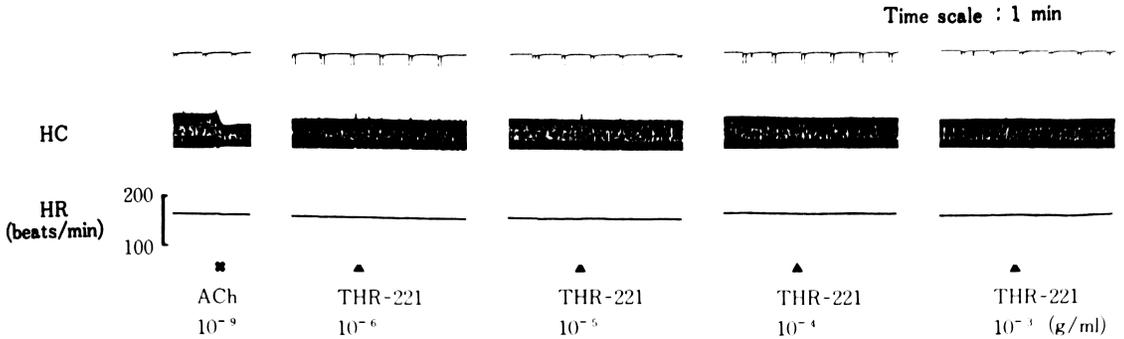


Fig. 9 Effect of THR-221, noradrenaline (NAd) and acetylcholine (ACh) on isolated rabbit ear vessels

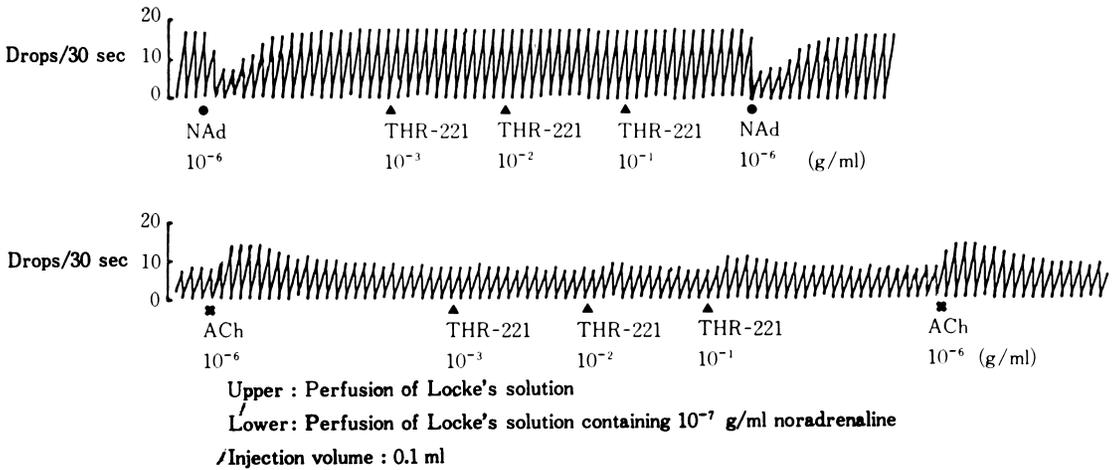


Fig. 10 Effect of THR-221 and noradrenaline (NAd) on the resting tonus of isolated rabbit aorta

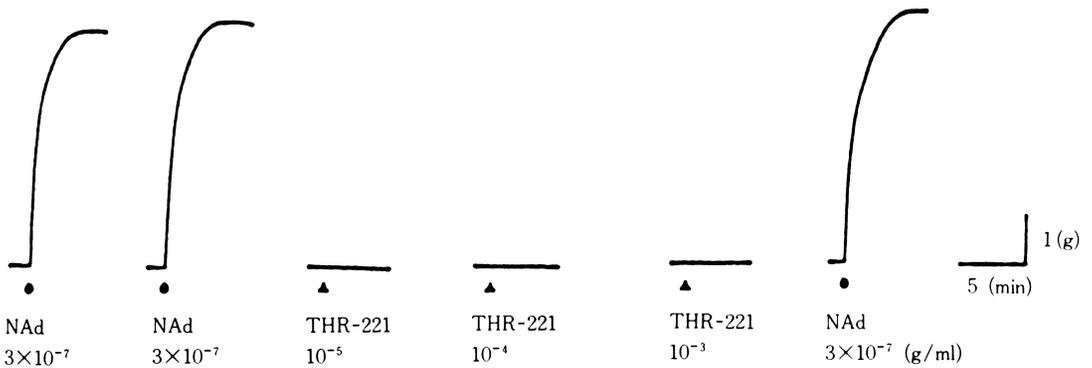


Fig. 11 Effect of THR-221 and papaverine on the response to noradrenaline (NAd) in isolated rabbit aorta

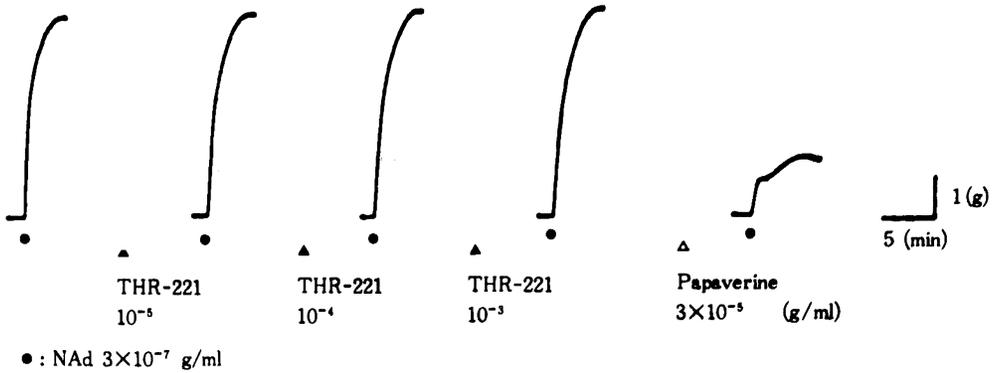


Fig. 12 Effect of THR-221 and papaverine on the resting tonus of isolated guinea-pig trachea

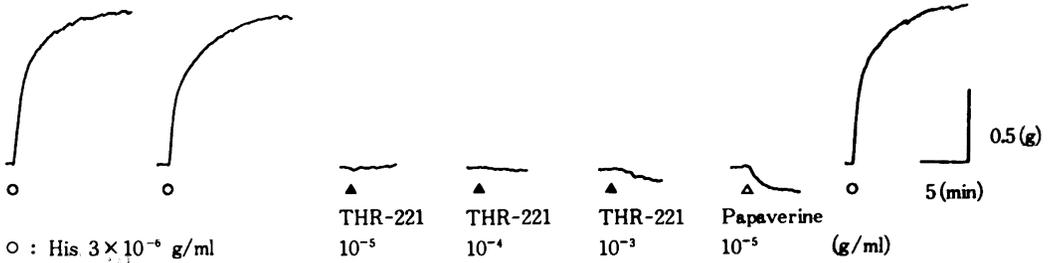


Fig. 13 Effect of THR-221 and papaverine on the tonic contraction of isolated guinea-pig trachea induced by histamine (His)

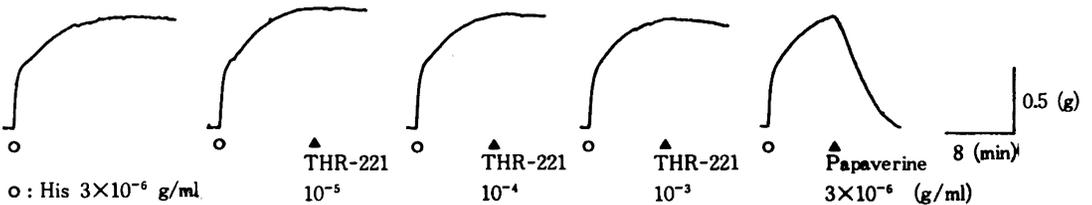


Table 1 Effect of intravenous administration of THR-221 and atropine on gastric secretion in rats

Drug	Dose (mg/kg)	Gastric juice		
		Volume (ml)	pH	Total acid (μ Eq)
Control		3.79 ± 1.98	1.49 ± 0.14	300.7 ± 205.7
THR-221	15	2.36 ± 1.06	1.78 ± 0.76	178.0 ± 107.4
	150	3.19 ± 1.78	1.45 ± 0.15	248.5 ± 153.8
	1500	$1.86 \pm 0.86^*$	1.60 ± 0.12	$131.6 \pm 78.1^*$
Atropine	1	$0.93 \pm 0.39^{***}$	$1.75 \pm 0.30^*$	$65.8 \pm 39.2^{**}$

Mean \pm S. D. (n=10)

* : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$ *** : $p < 0.001$

THR-221は15および150 mg/kgで尿量、浸透圧、電解質排泄に特に影響を及ぼさなかったが、1500 mg/kgでは浸透圧上昇、 Na^+ 、 K^+ 排泄の増加作用を示した(Table 4)。

2) モルモット摘出輸精管

測定 of 1例を Fig. 16に示した。THR-221は 10^{-3} 、 10^{-1} および 10^{-3} g/mlで摘出輸精管に対して単独作用を示さず、またNAAd収縮に対しても影響を及ぼさなかった。

3) ラット摘出子宮自動運動

測定 of 1例を Fig. 17に示した。THR-221は 10^{-1} および 10^{-4} g/mlで非妊娠子宮運動に対して影響を及ぼさなかったが 10^{-3} g/mlでは4/5例で振幅あるいは頻度の抑制を示し、また妊娠子宮に対しても 10^{-5} g/mlおよび 10^{-4} g/mlで影響を及ぼさなかったが 10^{-3} g/mlでは3/5例で収縮頻度の抑制を示した。

4. その他の作用

1) ネコ瞬膜収縮

THR-221は150 mg/kgで瞬膜収縮に対し影響を及ぼさなかったが、1500 mg/kgでは電気刺激あるいはAdによる瞬膜収縮を有意に抑制した。また、この時Adによる昇圧反応も抑制した(Table 5)。

2) ラット坐骨神経-腓腹筋

測定 of 1例を Fig. 18に示した。THR-221は150および1500 mg/kgで神経刺激による筋収縮に影響を及ぼさなかった。

3) モルモット局所麻酔(表面麻酔)

THR-221は5、10および20%の濃度でモルモットの瞬目反射に影響を及ぼさなかった(Table 6)。

4) 血糖値

i) ラット

THR-221は15および150 mg/kgでラットの血糖値に影響を及ぼさなかったが、1500 mg/kgでは投与後1および2時間において有意な血糖低下作用を示した(Table 7)。

Table 2 Effect of intravenous administration of THR-221, Cefazolin and dehydrocholate on bile secretion in rats

Drug	Dose (mg/kg)	Bile secretion (ml/30 min)				
		Pre.	0~30	30~60	60~90	90~120 (min)
Control		0.36±0.06	0.36±0.06	0.36±0.06	0.35±0.06	0.35±0.05
THR-221	10	0.37±0.08	0.38±0.10	0.36±0.08	0.35±0.08	0.34±0.07
	50	0.37±0.03	0.55±0.07***	0.41±0.05	0.37±0.04	0.36±0.04
	250	0.36±0.07	0.98±0.17***	0.54±0.10***	0.40±0.07	0.37±0.06
Cefazolin	10	0.37±0.06	0.36±0.06	0.34±0.07	0.35±0.06	0.34±0.06
	50	0.36±0.06	0.44±0.08*	0.39±0.08	0.37±0.09	0.37±0.08
	250	0.36±0.10	0.66±0.17***	0.55±0.11***	0.41±0.09	0.35±0.09
Dehydrocholate	20	0.37±0.07	0.57±0.09***	0.37±0.08	0.36±0.08	0.35±0.08

Mean±S. D. (n=10)

*: p<0.05 ***: p<0.001

Table 3 Effect of intravenous administration of THR-221 and atropine on charcoal transport in the small intestine in mice

Drug	Dose (mg/kg)	Transit rate (%)	Inhibition (%)
Control		60.2±10.6	
THR-221	15	58.0±9.5	3.7
	150	64.9±6.8	-7.9
	1500	69.7±6.5*	-15.7
Atropine	10	34.4±9.2***	42.8

Mean±S. D. (n=10)

*: p<0.05 ***: p<0.001

Fig. 14 Effect of THR-221 on the contraction of isolated guinea-pig ileum induced by acetylcholine (ACh), histamine (His) and barium chloride (BaCl₂)

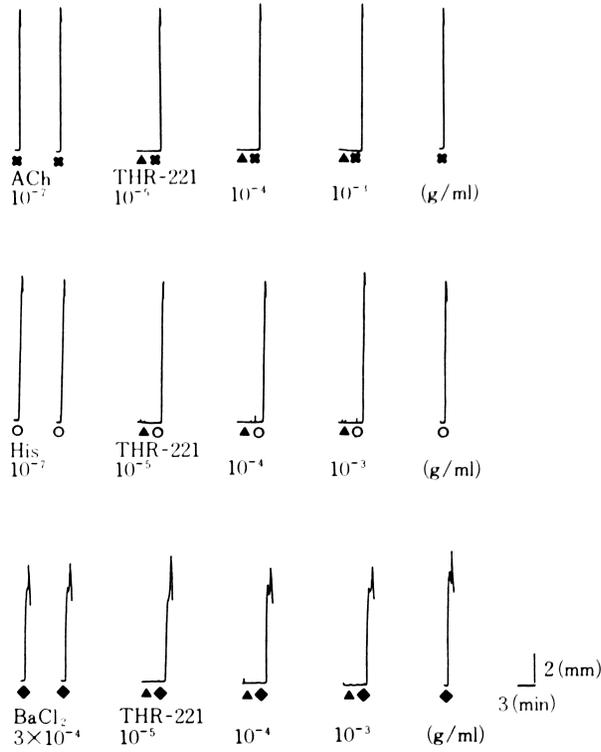


Fig. 15 Effect of THR-221 on the spontaneous movement of isolated rabbit duodenum



Table 4 Effect of intravenous administration of THR-221 and furosemide on urine volume, pH, osmotic pressure and electrolyte excretion in rats

Drug	Dose (mg/kg)	No. of animal	Urine volume (ml)	pH	Osmotic pressure (mOsmol/kg)	Na+ (μEq)	K+ (μEq)	Cl- (μEq)	Na+/K+
Control	c	9	3.42 ± 0.88	5.65 ± 0.32	555 ± 63	423 ± 119	99 ± 24	432 ± 109	4.30 ± 0.85
	15	9	3.30 ± 0.79	5.50 ± 0.26	561 ± 90	410 ± 115	81 ± 34	429 ± 125	5.31 ± 1.33
	150	9	2.90 ± 0.44	5.43 ± 0.16	585 ± 76	398 ± 80	89 ± 27	392 ± 67	4.81 ± 1.53
THR-221	1500	10	3.17 ± 0.63	5.59 ± 0.38	698 ± 139*	594 ± 151*	141 ± 50*	390 ± 99	4.46 ± 0.95
	5	10	7.03 ± 1.12***	5.40 ± 0.23	355 ± 48***	842 ± 114***	143 ± 15***	947 ± 123***	5.94 ± 1.04**

Mean ± S.D

* : p < .05 ** : p < 0.01 *** : p < 0.001

Fig. 16 Effect of THR-221 on the contraction of isolated guinea-pig vas deferens induced by noradrenaline (NAD)

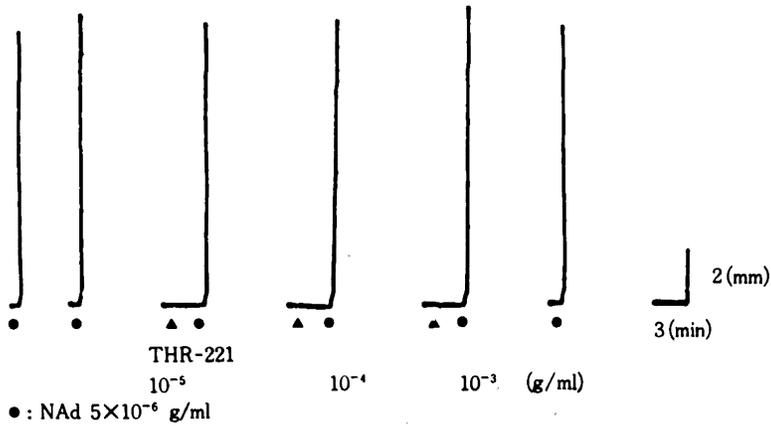


Fig. 17 Effect of THR-221 on the spontaneous movement of isolated rat uterus

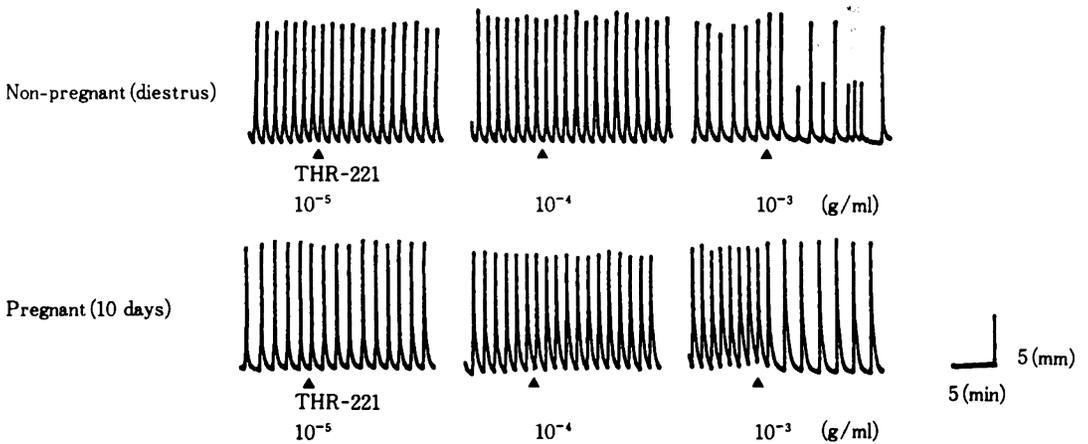


Table 5 Effect of intravenous administration of THR-221 and hexamethonium on the contraction of nictitating membrane in anesthetized cats

	Drug	Dose (mg/kg)	Time after application (min)				
			5 (%)	15 (%)	30 (%)	45 (%)	60 (%)
Electrical stimulation	Control		99.8 ± 0.9	101.3 ± 3.0	99.5 ± 1.2	99.0 ± 1.6	96.1 ± 6.6
	THR-221	150	99.7 ± 2.3	98.8 ± 1.4	96.6 ± 3.3	92.9 ± 8.6	96.0 ± 5.1
		1500	81.7 ± 6.9*	82.5 ± 7.9*	84.2 ± 5.3**	83.6 ± 6.1*	80.8 ± 12.9
	Hexamethonium	2	54.2 ± 6.9***	78.7 ± 3.2***	90.2 ± 2.4**	93.1 ± 3.0*	94.6 ± 2.8
Adrenaline	Control		102.9 ± 1.5	99.1 ± 3.3	99.4 ± 16.8	100.4 ± 15.7	98.9 ± 10.7
	THR-221	150	101.4 ± 6.6	102.1 ± 5.7	95.9 ± 6.1	97.5 ± 5.9	93.7 ± 4.0
		1500	66.6 ± 19.7*	75.3 ± 25.0	82.1 ± 28.7	82.9 ± 33.1	92.4 ± 22.9
	Hexamethonium	2	95.5 ± 0.6**	102.6 ± 2.2	98.4 ± 17.2	95.6 ± 10.8	99.8 ± 14.9

Mean ± S. D. (n = 3)

• : p < 0.05 ** : p < 0.01 *** : p < 0.001

ii) ウサギ

THR-221は15, 150および1500 mg/kg でウサギの血糖値に影響を及ぼさなかった(Table 8)。

5) ラット carrageenin 浮腫

THR-221は15および150 mg/kg で carrageenin 浮腫に影響を及ぼさなかったが, 1500 mg/kg で carrageenin 処置後2 および3 時間目において軽度であるが有意な浮腫

抑制作用を示した(Table 9)。

6) 血液

i) 血液凝固

THR-221は15, 150および1500 mg/kg で血漿プロトロンビン時間(PT)および活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)に影響を及ぼさなかった(Table 10)。

ii) 血小板凝集

Fig. 18 Effect of intravenous administration of THR-221 and d-tubocurarine on neuro-muscular junction of gastrocnemius muscle in anesthetized rats

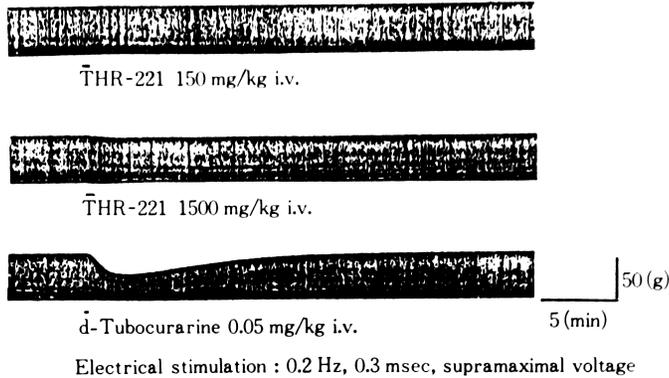


Table 6 Effect of THR-221 and lidocaine on the corneal reflex (blink reflex) in guinea-pigs

Drug	Concentration (%)	No. of disappearances of the blink reflex/No. of total stimulations					
		Time after application (min)					
		5	10	15	20	25	30
Control		1/30 (0/6)	0/30 (0/6)	0/30 (0/6)	0/30 (0/6)	0/30 (0/6)	0/30 (0/6)
THR-221	5	1/30 (0/6)	1/30 (0/6)	0/30 (0/6)	0/30 (0/6)	1/30 (0/6)	0/30 (0/6)
	10	0/30 (0/6)	0/30 (0/6)	0/30 (0/6)	0/30 (0/6)	0/30 (0/6)	0/30 (0/6)
	20	0/30 (0/6)	0/30 (0/6)	0/30 (0/6)	1/30 (0/6)	0/30 (0/6)	0/30 (0/6)
Lidocaine	1	30/30 (6/6)	27/30 (6/6)	20/30 (4/6)	10/30 (2/6)	3/30 (0/6)	0/30 (0/6)

() : Surface-anesthetic activity

Table 7 Effect of intravenous administration of THR-221 and insulin on blood glucose level in rats

Drug	Dose (mg/kg)	No. of animals	Blood glucose level (mg/100 ml)				
			Pre.	0.5	1	2	4 (h)
Control		9	56 ± 5	72 ± 7	76 ± 6	62 ± 7	60 ± 6
THR-221	15	10	56 ± 4	74 ± 6	73 ± 7	63 ± 5	61 ± 6
	150	10	56 ± 5	77 ± 7	74 ± 9	62 ± 5	58 ± 7
	1500	9	55 ± 5	70 ± 15	54 ± 24*	46 ± 16*	52 ± 12
Insulin	1*	10	56 ± 5	24 ± 10***	33 ± 3***	42 ± 7***	46 ± 5***

Mean ± S. D.

* : Unit/kg

* : p < 0.05 *** : p < 0.001

a) *In vitro*

THR-221は 10^{-5} , 10^{-4} および 10^{-3} g/mlでADPによる血小板凝集反応に影響を及ぼさなかった(Table 11)。

b) *Ex vivo*

THR-221は15, 150および1500 mg/kgでADPによる血小板凝集反応に影響を及ぼさなかった(Table 12)。

IV. 考 察

注射用セフェム系抗生物質であるTHR-221の一般薬理として、中枢神経系に対する作用については山本ら¹⁾によって既に報告されている。そこで、呼吸、循環器系およびその他の作用について検討した。

1. 呼吸、循環器系

Table 8 Effect of intravenous administration of THR-221 and insulin on blood glucose level in rabbits

Drugs	Dose (mg/kg)	Blood glucose level (mg/100 ml)				
		Pre.	0.5	1	2	4 (h)
Control		79±7	86±7	80±10	68±8	71±8
THR-221	15	81±5	90±5	77±8	76±7	74±8
	150	81±6	90±4	86±13	78±9	79±13
	1500	80±5	88±14	80±8	71±5	76±4
Insulin	1*	83±4	44±6***	43±5***	59±7	81±8

Mean±S. D. (n=4)

* : Unit/kg

*** : p<0.001

Table 9 Effect of intravenous administration of THR-221 and oral administration of phenylbutazone on carrageenin paw edema in rats

Drugs	Dose (mg/kg)	Swelling of hind paw (%)				
		1	2	3	4	5 (h)
Control		63.3±8.9	85.1±3.9	88.7±3.5	82.6±6.0	74.6±5.0
THR-221	15	61.9±19.1	79.7±17.8	81.5±19.5	73.5±19.7	67.4±22.3
	150	55.5±20.0	79.1±18.0	85.0±17.0	77.5±14.8	72.1±14.4
	1500	55.4±17.4	69.8±14.9**	75.5±16.2*	74.5±16.7	67.7±16.7
Phenylbutazone	100	43.6±12.1***	48.5±7.9***	46.8±6.9***	42.1±6.8***	40.5±6.7***

Mean±S. D. (n=10)

* : p<0.05 ** : p<0.01 *** : p<0.001

Table 10 Effect of intravenous administration of THR-221 and heparin on prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) in rats

Drug	Dose (mg/kg)	PT (sec)	APTT (sec)
Control		15.1±0.2	18.3±1.1
THR-221	15	14.9±0.3	18.6±0.8
	150	15.1±0.2	18.4±0.4
	1500	15.1±0.3	18.6±1.0
Heparin	200*	24.7±1.3***	227.9±40.9***

Mean±S. D. (n=10)

* : Unit/kg

*** : p<0.001

THR-221を麻酔下のイヌ、サル、ネコおよびウサギに静脈内投与したところ、イヌにおいては500 mg/kg以上で軽度の血圧降下作用がみられ、サルにおいては150 mg/kgで影響なく、1500 mg/kg血圧降下作用が出現した。ネコにおいては50 mg/kgより血圧が低下した。ウサギにおいては50および100 mg/kgで血圧の上昇する例もみられ、1500 mg/kgでは上昇または下降する例がみられた。比較に用いた Cefotiam(150 mg/kg)はイヌにおいて著明な血圧降下作用を示し、ネコにおいては血圧上昇作用を示した。Ceftexol[®]、Cefazolin[®]、Cefotaxime[®]等、一般にセフェム系の抗生物質の血圧反応には種差のあることが知られており、上記の血圧反応は THR-221だけに特有なものではないと考えられる。また、イヌにおいて THR-221の1500 mg/kgを約1時間かけて持続注入したところ、血圧に対して影響がみられなかったことから、血圧反応は投与速度にも依存することが示唆された。さらに、無麻酔下のイヌでは150 mg/kgの投与で血圧、心拍数に影響なく、麻酔、無麻酔により血圧反応が極度に変わることはないものと考えられる。In vitroの実験において、THR-221はウサギ摘出心臓、モルモット摘出心房に影響を及ぼさなかったことから、心筋に対してはほとんど作用しないものと思われる。ウサギ摘出大動脈条片において 10^{-3} g/mlまで静止張力およびNAd収縮に影響を及ぼさなかったが、ウサギ摘出耳介血管をNAdを含む Locke 液で灌流した際のみ、THR-221の 10^{-1} g/ml (0.1 ml 注入)で血管拡張作用が観察された。モルモット摘出気管筋に対して THR-221の 10^{-3} g/mlで弱い弛緩作用を示し、His 収縮を軽度抑制した。これらのことから、THR-221は標本によっては、高濃度域において弱い非特異的な弛緩作用を示すものと思われる。

2. 消化器系
ラット胃液分泌に対して、THR-221は1500 mg/kgの高用量で有意な抑制を認めるが、用量依存性は認められず、非特異的な作用と考えられた。ウサギ摘出十二指腸自動運動やモルモット摘出回腸に対する単独作用およびACh、His、BaCl₂による収縮に対して THR-221は 10^{-2} g/mlの高用量でも作用を認めず、また、マウス腸管炭末輸送の亢進が1500 mg/kgの高用量で認められるものの軽度であることより、小腸の運動機能にほとんど影響しないと考えられた。一方、ラット胆汁分泌に対しては、用量依存的な分泌亢進作用が THR-221の50および250 mg/kg投与で認められた。対照薬として用いた Cefazolinも胆汁分泌を亢進させたが、THR-221の作用はより強いものであった。THR-221の自律神経系や平滑筋機能への影響は弱いことまたチューブを胆管へ挿入して導出していることより、少なくとも oddi 括約筋や胆道平滑

Table 11 Effect of THR-221 and adenosine on ADP-induced platelet aggregation in platelet-rich plasma of rabbits

Drug	Concentration (g/ml)	Maximum aggregation (%)
Control		70.2±1.4
THR-221	10^{-5}	68.2±3.6
	10^{-4}	71.8±3.8
	10^{-3}	69.2±2.8
Adenosine	5×10^{-5}	44.9±8.0**

Mean ± S. D. (n = 5)

** : p < 0.01

Table 12 Effect of intravenous administration of THR-221 on ADP-induced platelet aggregation in platelet-rich plasma of rats

Drug	Dose (mg/kg)	No. of animals	Maximum aggregation (%)
Control		10	74.4±7.3
THR-221	15	10	74.6±6.0
	150	9	73.4±4.5
	1500	10	76.9±8.5

Mean ± S. D.

筋への作用に基づくものではないと考えられる。なお、セフェム系抗生物質である Ceftriaxone⁷⁾ や Cefpiramide⁸⁾ も THR-221 と同様に胆汁分泌の亢進作用を示すことが報告されている。

3. 泌尿, 生殖器系

THR-221は1500 mg/kgの投与によりラット尿の浸透圧上昇, Na⁺, K⁺の排泄の増加作用を示した。桜井ら⁶⁾は, Cefotaxime, Ceftezole および Cefalotin のそれぞれ 1500 mg/kg(i.v.)でも同様の作用を報告し, これが薬剤中に含まれる Na⁺によることを示している。従って, 尿の浸透圧上昇, Na⁺, K⁺の排泄の増加作用は THR-221 に含まれる Na⁺に起因するものと考えられる。また THR-221は摘出輸精管に対して影響を及ぼさず, 摘出子宮(妊娠, 非妊娠)に対しても 10⁻³g/ml でのみ運動の抑制を示しただけであり, 泌尿, 生殖器系に対する影響は少ないものと思われる。

4. その他の作用

ネコの上頸部交感神経節の節前線維電気刺激および Ad 刺激による瞳孔収縮を THR-221は1500 mg/kg の高用量で共に抑制したが, 摘出大動脈条片や摘出輸精管の NAd 収縮に対しては影響を及ぼしておらず, 交感神経系への影響は弱いものと考えられた。また, ラット坐骨神経刺激による腓腹筋収縮に対して, THR-221は1500 mg/kg の高用量でも作用を示さず, 神経筋接合部に対する影響は無いものと考えられた。さらに THR-221は20%の高濃度においてもモルモットの角膜において局所麻酔作用を示さなかった。一方血糖値に対して, ラットでは THR-221の1500 mg/kg の高用量で有意な低下作用を示すが投与後4時間後には回復が認められ, またウサギでは1500 mg/kg でも影響が認められておらず, 血糖値に対する作用は弱いものと考えられた。ラット carrageenin 浮腫に対して, THR-221の高用量で有意な抑制を認めるものの軽度であった。血液凝固系に対しては, ウサギ血小板を用いた *in vitro* 試験およびラットを用いた *ex vivo* 試験でそれぞれ 10⁻³g/ml および 1500 mg/kg でも血小板凝集に影響せず, またラットを用いた *in vivo* 試験においても THR-221は PT, APTT に影響を示さない

ことより, 血液凝固系への影響は無いものと考えられた。

以上の様に, THR-221は従来のセフェム系抗生物質と比べ, 特に質的に異なる作用を認めなかった。

文 献

- 1) 山本潤二, 村上 斉, 砥出勝雄, 味岡廣房, 三宅秀和: Cefodizime sodium(THR-221)の一般薬理作用(第1報)-中枢神経系に対する作用。Chemotherapy 投稿中
- 2) HIMORI, N. and IZUMI, A.: A new simple technique for direct measurement of arterial blood pressure in conscious dogs. Oyo Yakuri 14 : 593 ~ 598, 1977
- 3) 仲川義人, 松原一誠, 今井昭一: Trimetazidine と Catecholamines との相互作用および Trimetazidine の Calcium 拮抗作用について。応用薬理 8 : 1261 ~ 1267, 1974
- 4) 柿本守夫, 白木弥寿之, 池田勇五, 秋間通丘, 山崎 保, 高野 昇, 高瀬迪明, 富沢正吾, 野田行文, 蛭田政宏, 菅野 茂, 鈴木成生: Ceftezole の一般薬理作用。Chemotherapy 24 : 722 ~ 729, 1976
- 5) 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
- 6) 桜井真夫, 小峰 勇, 永田勝愛, 辻山 毅, 栗木武男, 藤本和巳: Cefotaxime の一般薬理作用。応用薬理 21 : 521 ~ 531, 1981
- 7) 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, 桧森憲夫, 中村圭二: Ceftriaxone の一般薬理作用。応用薬理 27 : 1175 ~ 1205, 1984
- 8) 宮岸 明, 原 洋一, 仲谷 坦: Cefpiramide(SM-1652)の一般薬理作用。応用薬理 25 : 321 ~ 330, 1983

GENERAL PHARMACOLOGY OF CEFODIZIME SODIUM (THR-221) (2)
—EFFECTS ON RESPIRATORY, CIRCULATORY AND OTHER ORGAN SYSTEMS—

ATSUHIRO KANDA, KIYOTAKA TAJIMA, AKIHIRO HARUNO, KOSUKE FUJIWARA, HIROFUSA AJIOKA, YUJI YOSHIMURA,
YOSHIYUKI HASHIMOTO, AKIRA MARUDEN, HISAE ASANOMA and HIDEKAZU MIYAKE
Research Laboratory, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. Tokushima

We investigated the general pharmacological effects on the respiratory, circulatory and other organ systems of intravenous cefodizime sodium (THR-221) and obtained the following results.

1. Respiratory and circulatory systems : Under anesthesia THR-221 decreased the blood pressure in doses above 50 mg/kg in cats, above 500 mg/kg in dogs and at 1500 mg/kg in monkeys. In rabbits, it increased the blood pressure in doses above 50 mg/kg. However, at a dose of 150 mg/kg, it did not affect the blood pressure in conscious dogs. It had no influence on isolated rabbit heart or guinea-pig atrium, nor on isolated rabbit aorta, but in a concentration of 10^{-4} g/ml it dilated isolated rabbit ear vessels. In a concentration of 10^{-3} g/ml, it slightly reduced the resting tonus of isolated guinea-pig trachea and relaxed histamine-contracted trachea.

2. Digestive system : In a dose of 1500 mg/kg, THR-221 slightly decreased gastric secretion in rats and slightly increased charcoal transport in the small intestine of mice. It had no influence on the spontaneous movement of isolated rabbit duodenum nor on the contraction of isolated guinea-pig ileum. It dose-dependently increased bile secretion in rats in doses above 50 mg/kg.

3. Urinary and sexual systems : In a dose of 1500 mg/kg, THR-221 raised osmotic pressure, and increased Na^+ and K^+ excretion in urine of rats. It had no influence on isolated guinea-pig vas deferens. In a concentration of 10^{-3} g/ml, it inhibited the spontaneous motility of non-pregnant and pregnant uterus of rats.

4. Other organ systems : In a dose of 1500 mg/kg, THR-221 inhibited the contractions of nictitating membrane by electric stimulation or adrenaline in cats, and slightly inhibited carrageenin edema in rats. It did not affect the neuro-muscular junction in rats and corneal reflex in guinea-pigs. In a dose of 1500 mg/kg, it decreased blood glucose level in rats but not in rabbits. It did not affect blood coagulation in rats and rabbits.

In conclusion, these results suggest that THR-221 has a pharmacological profile no different from former cephem antibiotics.