

## Cefotiam hexetil (2HCl) の一般薬理作用

鬼頭 剛・和田岳夫・芳村裕子・佐治美昭  
武田薬品工業株式会社中央研究所\*

Cefotiam hexetil (2HCl) の一般薬理作用を各種動物を用いて検討した。

Cefotiam hexetil (2HCl) は高用量 (1000 mg/kg, p.o.) でマウスの一般症状において軽度な筋緊張の低下, およびマウスの自発運動量の軽度な抑制を示したが, マウスにおける筋弛緩, 抗痙攣, 睡眠増強, 鎮痛作用および, ラットにおける体温下降作用は示さなかった。さらに, gallamine 不動化ネコの自発脳波 (1000 mg/kg, p.o.) および麻酔ネコの脊髄反射 (1000 mg/kg, p.o.) に対しても作用を示さなかった。

麻酔ネコの呼吸, 循環器系および自律神経機能に対して, 1000 mg/kg の用量の十二指腸内あるいは経口投与では, 明らかな作用を示さなかった。

ラットの尿量および尿中 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> 排泄量に対し, 1000 mg/kg までの用量の経口投与では有意な影響を及ぼさなかった。

マウスの腸管内容輸送能に対し, 1000 mg/kg の経口投与で輸送率の増加作用を示し, 幽門結紮ラットの胃液分泌に対し, 300 mg/kg の十二指腸内投与では胃液の容量を, 1000 mg/kg の用量では胃液の容量および酸度を抑制した。

**Key words** : Cefotiam hexetil, 一般薬理作用

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) (2HCl) ((RS)-1-(cyclohexyloxycarbonyloxy) ethyl (+) (6R, 7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl) acetamido]-3-[[[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate 2HCl) は cefotiam のエステル型プロドラッグで, 経口投与でその効果が期待されている。本報告は, cefotiam hexetil (2HCl) の一般薬理作用を検討したもので, さらに, 主要代謝物である類縁物質 III ( $\Delta^3$ -cefotiam), 1, 2-cyclohexanediol (1, 2-CHD), 1, 3-cyclohexanediol (1, 3-CHD), 1, 4-cyclohexanediol (1, 4-CHD) および cefotiam hexetil (2HCl) 強制劣化品の一般薬理作用を一部検討した。

#### 実験材料および一般的方法

実験動物として雄性 Jcl:ICR マウス, 雄性および雌性 Jcl:SD ラット, 雄性 Hartley 系白色モルモット, 雄性 New Zealand 白色ウサギおよび雌雄雑種ネコを用いた。これらの動物の体重およびマウ

ス, ラットの週齢は各実験方法の項に記載した。

Cefotiam hexetil (2HCl) (分子量: 768.77) は白色または淡黄色の粉末である。0.04 N HCl 溶液を用いて 50% の溶液を調整した。Cefotiam hexetil (2HCl) 強制劣化品も同じ方法で調整した。 $\Delta^3$ -cefotiam, 1, 2-CHD, 1, 3-CHD および 1, 4-CHD は水に易溶性な化合物のため, 所要濃度に応じて蒸留水を用いて溶解した。

マウスおよびラットに検体を経口投与する場合は投与液容量をマウスでは 0.2 ml/10 g 体重, ラットでは 1.0 ml/100 g 体重になるように原液を 0.04 N HCl 溶液で調整し, 経口ゾンデを用いて投与した。

実験成績は必要に応じて平均値士標準誤差で示した。平均値間の有意差検定は特記しない限り一元配置の分散分析を用い, F 値が有意なときに Dunnett test により検定した。

### 実験方法および成績

#### 1. マウスの一般症状および行動

[方法] 体重 18~24 g の雄性マウス (4 週齢) を 1 群 4 匹として使用した。検体投与の 1 時間前に動物を観察装置内に入れ、環境に馴化させた後、検体を経口あるいは静脈内投与し、以後 30 分毎に 2 時間にわたって、Irwin 法<sup>1)</sup>を一部改良した方法にしたがって、症状を観察した。

[成績] Cefotiam hexetil (2HCl) の 1000 mg/kg 経口投与で、4 例中 2 例において、60 分後に、残り 2 例では 90 分後に、いずれも軽度の筋緊張の低下がみられたにすぎなかった。しかし、cefotiam hexetil (2HCl) 強制劣化品の 1000 mg/kg, p.o. では全例とも対照群に比較してマウスの一般症状および行動に変化を示さなかった。

また、 $\Delta^3$ -cefotiam (100 mg/kg, i.v.), 1, 2-CHD および 1, 4-CHD (各々 1 mg/kg, i.v.) は全例対照群に比較して一般症状および行動に変化を示さなかった。1, 3-CHD (1 mg/kg, i.v.) は 60 分後から軽度な筋緊張の低下および自発運動の減少を示した。

#### 2. 中枢および体性神経系

##### 2.1. 自発運動量

[方法] 体重 22~25 g の雄性マウス (4 週齢) を 1 群 8 匹として使用した。検体を経口投与後、グリッド式自発運動量測定装置に一匹ずつ入れ、以後 120 分にわたって 15 分間隔で自発運動量を自動的に記録し、対照群と検体投与群の自発運動量を比較した。

[成績] Cefotiam hexetil (2HCl) の 100 および

300 mg/kg, p.o. では、マウスの自発運動量に対して影響を及ぼさなかったが、1000 mg/kg では、軽度の抑制がみられ、投与 30 分後から 45 分後にかけて有意であった (Table 1)。

##### 2.2. 協調運動

[方法] 体重 21~23 g の雄性マウス (4 週齢) を 1 群 10 匹とし、検体を経口投与後、30 分間隔で 2 時間まで、次の 3 種の試験を実施した。a) 傾斜板法、b) 懸垂法、c) 回転棒法。

[成績] Cefotiam hexetil (2HCl) の 100, 300 および 1000 mg/kg, p.o. では、3 種の試験法のいずれにおいても作用を示さなかった。

##### 2.3. 抗痙攣作用

[方法] 体重 30~34 g の雄性マウス (5 週齢) を 1 群 10 匹として、検体を経口投与した。その 1 時間後、Woodbury and Davenport の<sup>2)</sup> (京都計測器 ME-4000) を用いマウスの両眼角膜を通して、AC 600 V, 15 mA の頭部通電を 0.2 秒間行い、これによって誘発される最大電撃痙攣のうち、強直性伸展痙攣 (TE) の消失を指標にして抗痙攣作用を検討した。

[成績] Cefotiam hexetil の 100, 300 および 1000 mg/kg, p.o. のいずれの用量においても、TE の出現に対して、影響を及ぼさなかった。対照薬の phenytoin (10 mg/kg, p.o.) は TE の出現を 80% 抑制した。

##### 2.4. ペントバルビタール睡眠時間

[方法] 体重 22~32 g の雄性マウス (5 週齢) を 1 群 10 匹とし、検体を経口あるいは静脈内投与し、その 1 時間後に pentobarbital-Na 55 mg/kg を腹

Table 1 Effect of cefotiam hexetil (2HCl) on spontaneous locomotor activity in mice

Time (min)	Activity counts (mean $\pm$ S.E.)			
	Control	(mg/kg, p.o.)		
		100	300	1000
0~15	1511 $\pm$ 77	1544 $\pm$ 89	1570 $\pm$ 121	1354 $\pm$ 122
15~30	1080 $\pm$ 94	1054 $\pm$ 83	1072 $\pm$ 112	818 $\pm$ 97
30~45	956 $\pm$ 123	895 $\pm$ 166	735 $\pm$ 138	435 $\pm$ 93*
45~60	816 $\pm$ 153	676 $\pm$ 188	556 $\pm$ 161	238 $\pm$ 95
60~75	416 $\pm$ 136	416 $\pm$ 185	228 $\pm$ 98	303 $\pm$ 148
75~90	372 $\pm$ 159	325 $\pm$ 138	252 $\pm$ 102	140 $\pm$ 137
90~105	177 $\pm$ 86	183 $\pm$ 101	91 $\pm$ 67	92 $\pm$ 70
105~120	197 $\pm$ 55	90 $\pm$ 53	173 $\pm$ 65	103 $\pm$ 59

Groups of 8 mice each were used.

Significantly different from control: \*p < 0.05.

Table 2 Effects of cefotiam hexetil(2HCl)  $\Delta^3$ -cefotiam, 1,2-cyclohexanediol(1,2-CHD), 1,3-cyclohexanediol(1,3-CHD), 1,4-cyclohexanediol(1,4-CHD) and partially degraded cefotiam hexetil(2HCl) on pentobarbital sleeping time in mice

	Compound	Dose (mg/kg)	Route	N	Sleeping time(min) (mean $\pm$ S.E.)
I	Control	—	—	10	32.8 $\pm$ 3.8
	Vehicle	—	—	10	36.3 $\pm$ 3.2
	Cefotiam hexetil(2HCl)	100	p.o.	10	30.9 $\pm$ 2.3
	Cefotiam hexetil(2HCl)	300	p.o.	10	37.1 $\pm$ 1.3
	Cefotiam hexetil(2HCl)	1000	p.o.	10	36.9 $\pm$ 2.7
II	Control	—	—	10	47.4 $\pm$ 4.5
	$\Delta^3$ -Cefotiam	10	i.v.	10	47.4 $\pm$ 2.7
	$\Delta^3$ -Cefotiam	30	i.v.	10	45.3 $\pm$ 2.0
	$\Delta^3$ -Cefotiam	100	i.v.	10	48.7 $\pm$ 1.8
III	Control	—	—	10	50.9 $\pm$ 3.5
	1,2-CHD	1	i.v.	10	49.0 $\pm$ 2.7
	1,3-CHD	1	i.v.	10	43.7 $\pm$ 3.9
	1,4-CHD	1	i.v.	10	55.3 $\pm$ 1.9
IV	Control	—	—	10	40.7 $\pm$ 2.2
	Cefotiam hexetil(2HCl)#	100	p.o.	10	46.2 $\pm$ 2.3
	Cefotiam hexetil(2HCl)#	300	p.o.	10	42.1 $\pm$ 3.6
	Cefotiam hexetil(2HCl)#	1000	p.o.	10	49.7 $\pm$ 22.1

N: Number of animals

Cefotiam hexetil(2HCl)#: Partially degraded cefotiam hexetil(2HCl)

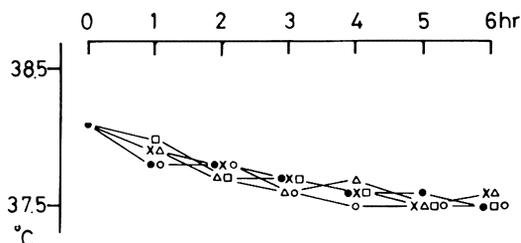


Fig. 1 Effect of cefotiam hexetil(2HCl) on body temperature in normal rats.

The doses of cefotiam hexetil (2HCl) used are indicated by the following symbols: (●-●) control; (x-x) vehicle; (Δ-Δ) 100 mg/kg, p. o.; (□-□) 300 mg/kg, p.o.; (○-○) 1000 mg/kg, p.o. Each point represents the mean values from n=6.

腔内投与し、正向反射の消失を指標として睡眠時間を測定した。

[成績] Cefotiam hexetil (2HCl) の 100, 300 および 1000 mg/kg, p.o. のいずれの用量においてもマウスのペントバルビタール睡眠時間に対して影響を及ぼさなかった (Table 2)。一方, cefotiam hexetil (2HCl) 強制劣化品 (100, 300 および 1000 mg/kg, p.o.),  $\Delta^3$ -cefotiam (10, 30 および 100 mg/kg, i.v.) および 1, 2-CHD, 1, 3-CHD, 1, 4-CHD (各々 1 mg/kg, i.v.) も作用を示さなかった。

### 2.5. 鎮痛作用

[方法] 体重 17~21 g の雄性マウス (4 週齢) を 1 群 10 匹とし、検体を経口投与した。その 1 時間後に、0.6% 酢酸溶液を 0.1 ml/10 g 腹腔内投与し直ちに透明アクリル樹脂製観察ゲージに個別に入れ、そ

の後 20 分間に誘発される writhing ならびに stretching の回数を計測し、検体投与群と対照群の平均回数から抑制率 (%) を求めた。

[成績] Cefotiam hexetil (2HCl) の 100, 300 および 1000 mg/kg 経口投与群の stretching の平均回数 ( $22.6 \pm 4.4$ ,  $21.2 \pm 2.9$ ,  $14.2 \pm 4.0$ ) は、いずれも対照群のそれ ( $16.4 \pm 3.1$ ) との間に有意差を示さなかった。比較対照薬に用いた aminopyrine (50 mg/kg, p.o.) の平均回数は  $3.1 \pm 1.2$  ( $p < 0.01$ ) で著明な鎮痛作用を示した。

### 2.6. 正常体温

[方法] 体重 170~300 g の雄性ラット (6~8 週齢) を 1 群 6 匹として使用した。あらかじめ、直腸温を 30~40 分毎にデジタル温度計 (宝工業, D 221) を用いて 3 回測定し、安定な体温を示すものを選別

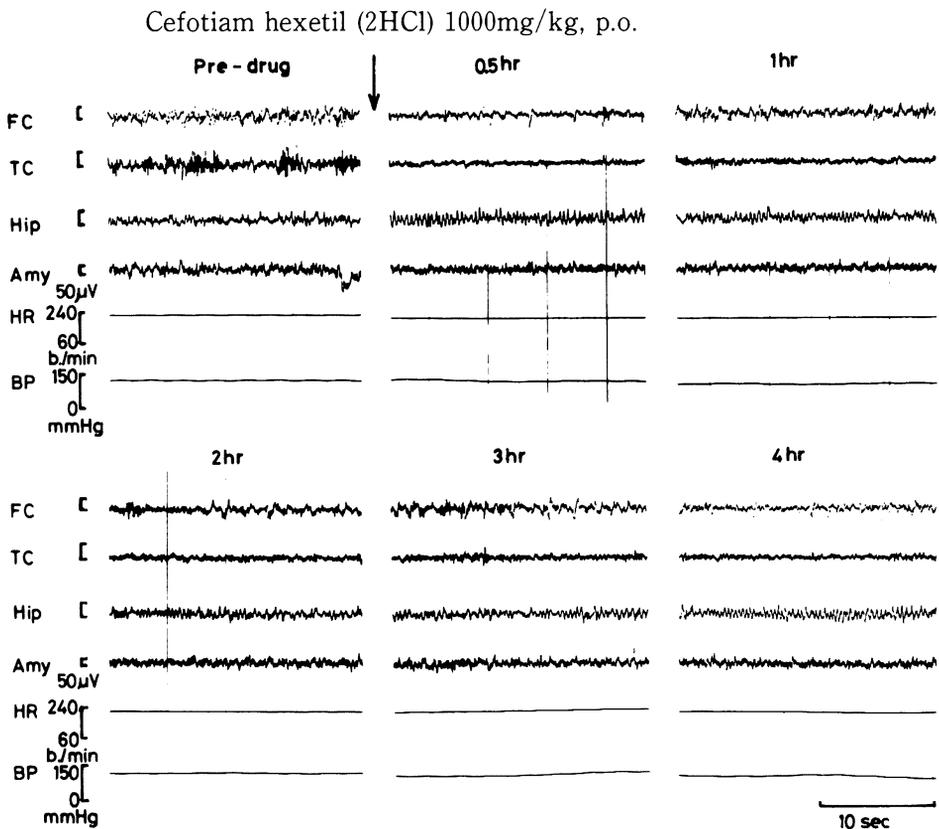


Fig. 2 Effect of cefotiam hexetil (2HCl)(1000 mg/kg, p.o.) on spontaneous EEG in a gallamine immobilized cat with acutely implanted electrodes. FC, frontal cortex; TC, temporal cortex; Hip, dorsal hippocampus; Amy, basolateral amygdala; HR, heart rate; BP, blood pressure of the femoral artery.

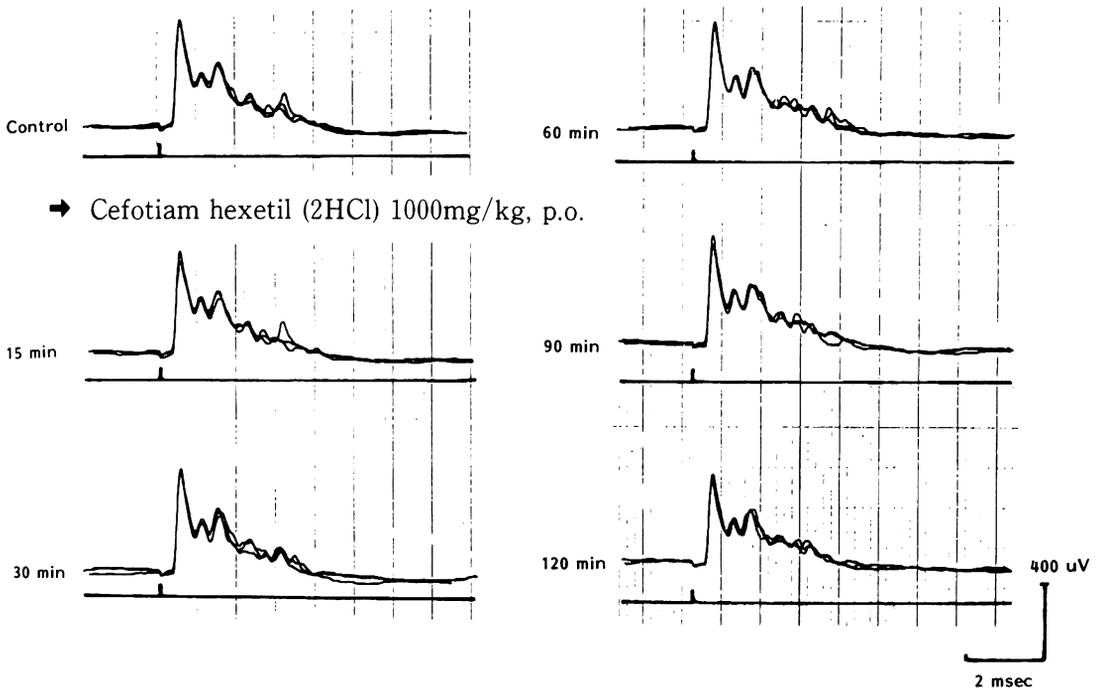


Fig. 3 Effect of cefotiam hexetil (2HCl)(1000 mg/kg, p.o.) on the spinal reflex potentials in an anesthetized cat.

Reflex potentials were recorded from  $L_7$  ventral root after stimulation of  $L_7$  dorsal root.

した後、検体を経口あるいは静脈内投与した。その後、1時間毎に6時間後まで、経時的に直腸温を測定し、検体投与群と対照群を比較した。

〔成績〕 Cefotiam hexetil (2HCl) の 100, 300 および 1000 mg/kg, p.o. のいずれの用量においてもラットの正常体温に対して影響を及ぼさなかった (Fig. 1)。Cefotiam hexetil (2HCl) 強制劣化品 (100, 300 および 1000 mg/kg, p.o.),  $\Delta^3$ -cefotiam (10, 30 および 100 mg/kg, i.v.) および 1, 2-CHD, 1, 3-CHD, 1, 4-CHD (各々 1 mg/kg, i.v.) も作用を示さなかった。

#### 2.7. ガラミン不動化ネコの自発脳波

〔方法〕 体重 2.6~3.8 kg のネコ 3 匹を実験に用いた。Gallamine (3 mg/kg, i.v.) で不動化したのち、人工呼吸下に脳定位固定装置に固定した。前頭葉 (FC) および頭頂葉 (TC) の皮質硬膜上に鋼鉄製ネジ電極を、さらに不関電極として同ネジ電極を前頭骨に埋め込んだ。また、Snider ら<sup>3)</sup>の脳図譜にしたがって、背側海馬 (Hip) および扁桃体外側基底核 (Amy) に、エナメル絶縁の直径 0.2 mm のステンレス鋼鉄製双極電極 (極間 0.5 mm) を挿入した。

誘導した脳波は全身血圧および心拍数とともに、ポリグラフ (三栄測器, 142-8) を用いて記録測定した。記録は術後 2 時間以上経て、脳波が安定してから行った。検体は経ロゾンデを用いて胃内に投与した。

〔成績〕 Cefotiam hexetil (2HCl) の 1000 mg/kg (n=3) では、投与 3~4.5 時間後まで、自発脳波に対して影響を及ぼさなかった (Fig. 2)。

#### 2.8. 脊髄反射

〔方法〕 体重 2.7 および 3.3 kg のネコを 2 匹用いた。 $\alpha$ -Chloralose (40 mg/kg, i.p.) 麻酔後、脳定位固定装置に固定し、気管カニューレ挿入後、人工呼吸下ガラミン不動化した。 $T_{13}$ - $S_2$  の脊椎を切除したのち、 $T_{13}$ - $L_1$  の間で脊髄を切断した。 $L_4$ - $S_2$  までの脊髄を露出し  $L_6$ - $S_1$  の前根を切断して  $\gamma$ -環の影響を断ち、 $L_7$  または  $S_1$  の前根の断端を糸で結紮し白金電極上においた。 $L_7$  または  $S_1$  の後根の断端を白金双極電極に装着し電子管刺激装置に接続し、0.1 msec, 1 Hz の矩形波パルスを与えた。得られた反射電位はオッシロスコープ (Tektronix, 5223) 上に掃引し、テクニコーダー (Type 3077, 横河電機) を用

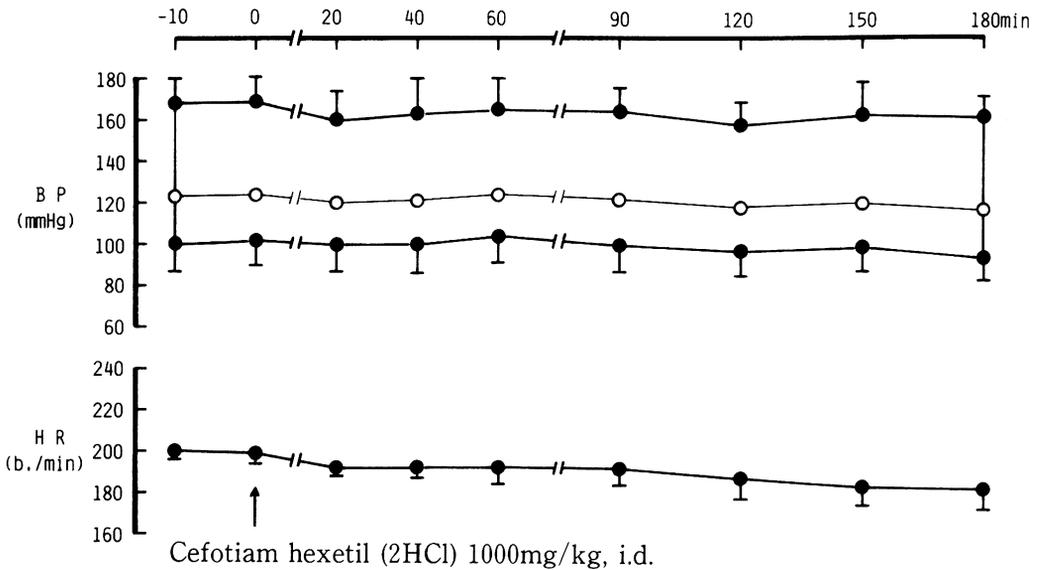


Fig. 4 Effect of cefotiam hexetil (2HCl)(1000 mg/kg, i.d.) on blood pressure (BP) and heart rate (HR) in anesthetized cats.

いて記録した。露出した脊髄の表面は、37°Cに温めた流動パラフィンを満たして保温した。検体は経口ゾンデを用いて、胃内に投与した。

〔成績〕 Cefotiam hexetil (2HCl) の 1000 mg/kg (n=2) では、脊髄反射の単シナプスおよび多シナプス電位のいずれに対しても影響を及ぼさなかった (Fig. 3)。

### 3. 呼吸・循環器系および自律神経系

#### 3.1. 麻酔ネコの呼吸・循環系

〔方法〕 体重 2.8~4.4 kg のネコを 11 匹用いた。 $\alpha$ -Chloralose (50 mg/kg, i.p.) および urethane (700 mg/kg, s.c.) により麻酔後、動物を背位に固定した。呼吸運動は気管に挿入したカニューレをニューモタコメーター (Hewlett Packard, Model 210698) に連結して流量の変化として、全身血圧は大腿動脈に挿入したポリエチレンカテーテルより圧トランスジューサー (日本光電, MPU-0.5) を介し、心電図は第 11 誘導で、さらに心拍数は血圧の脈波で駆動させたタコメーター (三栄測器) により、それぞれポリグラフ (三栄測器) を用いて記録測定した。Cefotiam hexetil (2HCl) およびその強制劣化品は経口ゾンデを用いて、十二指腸内に投与した。 $\Delta^3$ -cefotiam, 1, 2-CHD, 1, 3-CHD および 1, 4-CHD は静脈内に投与した。

〔成績〕 Cefotiam hexetil (2HCl) の 1000 mg/kg (n=3) では、麻酔ネコの呼吸、血圧、心拍数および心電図に対して影響を及ぼさなかった (Fig. 4, 5)。一方、cefotiam hexetil (2HCl) 強制劣化品の 1000 mg/kg (n=3) および  $\Delta^3$ -cefotiam の 100 mg/kg (n=3) では、極めて軽度な血圧の下降を示した。しかし、呼吸、心拍数および心電図には影響を及ぼさなかった。1, 2-CHD, 1, 3-CHD および 1, 4-CHD の 1 mg/kg (各々 n=2) では、いずれも呼吸、血圧、心拍数、心電図に対して影響を及ぼさなかった。

#### 3.2. 麻酔ネコの自律神経系

〔方法〕 体重 3.2~3.5 kg のネコを 3 匹用いた。 $\alpha$ -Chloralose (50 mg/kg, i.p.) および urethane (700 mg/kg, s.c.) により麻酔後、動物を背位に固定した。呼吸運動は気管に挿入したカニューレをニューモタコメーター (Hewlett Packard, Model 210698) に連結して流量の変化として、全身血圧は、大腿動脈に挿入したポリエチレンカテーテルより圧トランスジューサー (日本光電, MPU-0.5) を介し、心拍数は、血圧の脈波で駆動させたタコメーター (三栄測器) により、瞬膜の収縮は FD トランスジューサー (日本光電, SB-1T) を介して、それぞれポリグラフ (三栄測器) を用いて、記録測定した。自律神経機能に対する作用をしらべるため、1) 右迷走神経

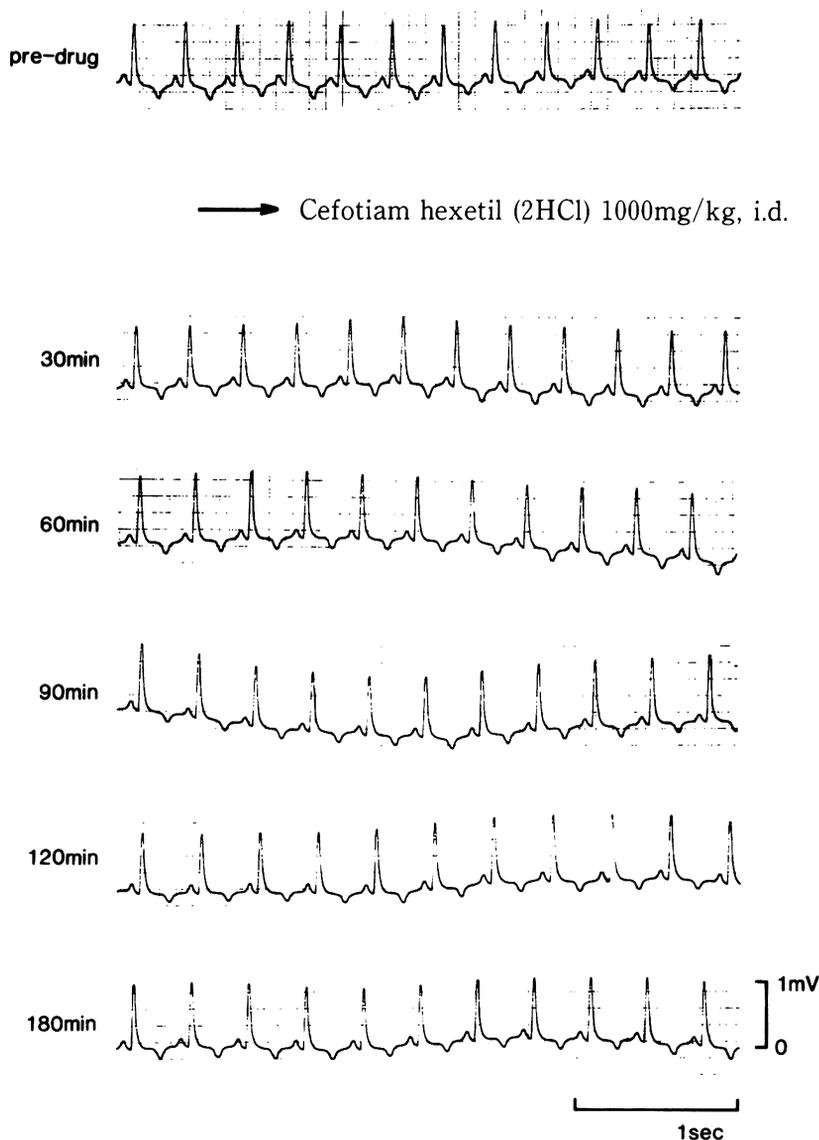


Fig. 5 Effect of cefotiam hexetil (2HCl)(1000 mg/kg, i.d.) on lead II electrocardiograms in an anesthetized cat.

の末梢側断端の電気刺激による徐脈反応, 2) 頸部交感神経節前線維の電気刺激による瞬膜収縮, 3) 各種自律神経作動薬による血圧反応をそれぞれ指標とした。自律神経作動薬として norepinephrine (2~5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , i.v.) および histamine (0.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , i.v.) を用いた。検体は経口ゾンデを用いて、胃内に投与した。

〔成績〕 Cefotiam hexetil (2HCl) の 1000 mg/kg では麻酔ネコの迷走神経刺激による徐脈反応、頸部

交感神経節前線維刺激による瞬膜収縮ならびに、norepinephrine および histamine による血圧反応に対して影響を及ぼさなかった (Table. 3)。

#### 4. 尿量および電解質排泄

〔方法〕 飼料および水自由摂取の体重 280~290 g の雄性ラット (6 週齢) を 1 群 5 匹として用いた。対照群には 0.04 N HCl 5 ml/kg および 20 ml/kg の生理食塩水を経口投与し、検体投与群には同容量の 0.04 N HCl で溶解した検体と生理食塩水 20 ml/

Table 3 Effects of cefotiam hexetil(2HCl) (1000 mg/kg, p.o.) on bradycardic response to stimulation of the right cervical vagus nerve (VS), contraction of the nictitating membrane (NM) to preganglionic stimulation of the cervical sympathetic nerve and blood pressure responses to histamine (His, 0.3  $\mu$ g/kg, i.v.) and norepinephrine (Norepi, 1.0~4.0  $\mu$ g/kg, i.v.) in anesthetized and vagotomized cats

	N	Pre-drug	After administration (min)		
			30-40	60-70	120-130
VS(HR)	3	-71.8 $\pm$ 25.6 (191.3 $\pm$ 11.7) <sup>a</sup>	-78.0 $\pm$ 26.9 (211.0 $\pm$ 24.2)	-72.0 $\pm$ 20.6 (221.3 $\pm$ 22.8)	-73.5 $\pm$ 21.2 (238.0 $\pm$ 22.5)
NM(g)	3	6.7 $\pm$ 0.8	6.5 $\pm$ 1.1	8.3 $\pm$ 1.4	7.0 $\pm$ 0.7
His(BP)	3	-47.1 $\pm$ 8.7 (146.0 $\pm$ 9.2) <sup>b</sup>	-36.4 $\pm$ 5.0 (147.7 $\pm$ 6.1)	-35.6 $\pm$ 5.2 (146.7 $\pm$ 2.8)	-39.0 $\pm$ 4.1 (132.3 $\pm$ 7.0)
Norepi(BP)	3	+52.5 $\pm$ 7.4 (145.3 $\pm$ 9.6) <sup>b</sup>	+45.7 $\pm$ 7.4 (148.7 $\pm$ 5.9)	+47.7 $\pm$ 8.8 (146.0 $\pm$ 3.8)	+43.1 $\pm$ 5.8 (132.3 $\pm$ 5.4)

N: Number of animals. Each value represents the mean $\pm$ S.E.

a): Heart rate (HR, beats/min) immediately before stimulation of the vagus nerve.

b): Mean blood pressure (BP, mmHg) immediately before challenging with each agonist.

Table 4 Effects of cefotiam hexetil(2HCl) and hydrochlorothiazide on volume and electrolytes in 5-hr urine of rats

Compound	Dose (mg/kg, p.o.)	N	V	U <sub>Na</sub> V	U <sub>K</sub> V
			ml/100 gBW/5 hr	$\mu$ eq/100 gBW/5 hr	$\mu$ eq/100 gBW/5 hr
Control	—	5	2.75 $\pm$ 0.18	310 $\pm$ 37	312 $\pm$ 22
Cefotiam hexetil(2HCl)	100	5	3.06 $\pm$ 0.28	335 $\pm$ 35	297 $\pm$ 22
Cefotiam hexetil(2HCl)	300	5	3.20 $\pm$ 0.23	311 $\pm$ 37	240 $\pm$ 31
Cefotiam hexetil(2HCl)	1000	5	2.75 $\pm$ 0.25	346 $\pm$ 33	298 $\pm$ 15
Hydrochlorothiazide	10	5	5.44 $\pm$ 0.27 ***	771 $\pm$ 57 ***	455 $\pm$ 32**

N: Number of animals. Each value represents the mean $\pm$ S.E.

Significantly different from control: \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

kgと同時に経口投与した。投与直後よりラットを個別に代謝ケージに入れ、絶食絶水で、5時間尿を採取し、尿量 (V), Na<sup>+</sup> および K<sup>+</sup> 排泄量 (U<sub>Na</sub>V および U<sub>K</sub>V) を測定した。尿中 Na<sup>+</sup> および K<sup>+</sup> 濃度は蛍光光度計 (日立, 205DT) を用いて測定した。V, U<sub>Na</sub>V および U<sub>K</sub>V は体重 100 g 当りに換算して表示した。平均値間の有意差は Student's t-test により検定した。

[成績] Cefotiam hexetil (2HCl) の 100, 300 および 1000 mg/kg のいずれの用量においても、ラットの V, U<sub>Na</sub>V および U<sub>K</sub>V に対して有意な作用を示さなかった。対照薬の hydrochlorothiazide (10 mg/kg, p.o.) は、著明な利尿作用を示した (Table 4)。

## 5. 消化器系

### 5.1. 腸管内容輸送能

[方法] 体重 22~32 g の雄性マウス (5 週齢) を 1 群 9~10 匹として用いた。16 時間絶食させたのち検体を経口投与あるいは静脈内投与した。その 60 分後に、10%炭末懸濁の 5%アラビアゴム溶液を 0.2 ml/animal 経口投与し、30 分後に頸椎脱臼により殺し、直ちに開腹し、小腸を胃ごと摘出した。胃幽門部から回盲部までを全長とし、幽門部から炭末移行部までの長さをそれぞれ計測し、検体投与群と対照群の輸送率 (%) を比較した。

[成績] Table 5 に示すように、cefotiam hexetil (2HCl) は、1000 mg/kg でマウスの腸管内容輸送能を有意に増加した。しかし、cefotiam hexetil (2HCl) 強制劣化品の 1000 mg/kg では輸送率の増加傾向を示したにすぎなかった。一方、 $\Delta^3$ -cefotiam (10, 30 および 100 mg/kg, i.v.) および 1, 2-CHD, 1, 3-CHD および 1, 4-CHD (各々 1 mg/

Table 5 Effects of cefotiam hexetil(2HCl)  $\Delta^3$ -cefotiam, 1,2-cyclohexanediol (1,2-CHD), 1,3-cyclohexanediol(1,3-CHD),1,4-cyclohexanediol(1,4-CHD) and partially degraded cefotiam hexetil(2HCl) on intestinal transport of charcoal meal in mice

	Compound	Dose (mg/kg)	Route	N	Transfer rate(%) (mean $\pm$ S.E.)
I	Control	—	—	10	55.7 $\pm$ 5.7
	Vehicle	—	—	10	45.7 $\pm$ 3.9
	Cefotiam hexetil(2HCl)	100	p.o.	10	49.0 $\pm$ 3.7
	Cefotiam hexetil(2HCl)	300	p.o.	10	56.0 $\pm$ 3.0
	Cefotiam hexetil(2HCl)	1000	p.o.	10	69.4 $\pm$ 1.8*
II	Control	—	—	10	60.9 $\pm$ 2.6
	$\Delta^3$ -cefotiam	10	i.v.	10	59.2 $\pm$ 3.5
	$\Delta^3$ -cefotiam	30	i.v.	10	52.3 $\pm$ 3.8
	$\Delta^3$ -cefotiam	100	i.v.	10	56.5 $\pm$ 2.7
III	Control	—	—	10	58.1 $\pm$ 3.5
	1,2-CHD	1	i.v.	10	53.3 $\pm$ 2.5
	1,3-CHD	1	i.v.	10	54.4 $\pm$ 4.0
	1,4-CHD	1	i.v.	10	60.8 $\pm$ 4.6
IV	Control	—	—	10	53.6 $\pm$ 3.7
	Cefotiam hexetil(2HCl)#	100	p.o.	10	57.7 $\pm$ 3.4
	Cefotiam hexetil(2HCl)#	300	p.o.	10	52.1 $\pm$ 2.1
	Cefotiam hexetil(2HCl)#	1000	p.o.	10	62.6 $\pm$ 3.2

N: Number of animals.

Cefotiam hexetil(2HCl)#: Partially degraded cefotiam hexetil(2HCl).

Significantly different from control: \* $p < 0.05$ .

kg, i.v.)では、マウスの腸管内容輸送能に対して影響を及ぼさなかった。

## 5.2. 胃液分泌

[方法] 体重190~300gの雄性ラット(7週齢)を1群6匹として用い、Shayらの方法<sup>9)</sup>にしたがって実験した。18時間絶食させた後、エーテル麻酔下で開腹し、幽門部を結紮した。検体は十二指腸内あるいは静脈内に投与した。術後3時間目に胃を取り出し、胃液の容量および酸度を測定した。

[成績] Cefotiam hexetil (2HCl) および cefotiam hexetil (2HCl) 強制劣化品の 300 mg/kg, i.d.では、胃液の容量のみを、1000 mg/kgでは、胃液の容量および酸度を抑制した。なお、1000 mg/kg 投与群では、6例中3例において、胃液の分泌量が著しく少なく、測定が不可能であった (Table 6)。一方、 $\Delta^3$ -cefotiam (10, 30 および 100 mg/kg, i.v.)、1, 2-CHD, 1, 3-CHD および 1, 4-CHD (各々 1 mg/kg, i.v.)では、ラットの胃液分泌に対して無影響であった。また、cefotiam (100 および 300 mg/kg, i.v.)もラットの胃液分泌に対して作用を示さなかつ

た。

## 6. 摘出平滑筋

主要代謝物の  $\Delta^3$ -cefotiam, 1, 2-CHD, 1, 3-CHD および 1, 4-CHD について検討した。

### 6.1. ウサギ回腸の自動運動

[方法] 体重 3.2~3.8 kg の雄性白色ウサギを用いた。回腸を摘出し、長さ約 1 cm の切片を標本とした。摘出した標本は 37°C に保温した 20 ml の Krebs 液を満たした Magnus 管中に懸垂して 1 g の負荷をかけ、97% O<sub>2</sub> + 3% CO<sub>2</sub> の混合ガスを通じた。標本の張力は、等張性トランスジューサー (MEC ME-4012) を介し、ペン書きオッシログラフ (三栄測器, Rectigraph-8k) 上に記録した。使用した Krebs 液の組成は次の通りである (mM): NaCl 121.9, KCl 4.7, CaCl<sub>2</sub> 2.5, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, MgCl<sub>2</sub> 1.2, NaHCO<sub>3</sub> 15.5, glucose 11.5 (pH 7.2~7.3)。標本の自動運動が安定した後検体を適用し、作用を 20 分間観察した。

[成績]  $\Delta^3$ -cefotiam の 10<sup>-5</sup>M (n=3) の濃度では、ウサギ回腸の自動運動に対して影響を及ぼさな

Table 6 Effects of cefotiam hexetil(2HCl)  $\Delta^3$ -cefotiam, 1,2-cyclohexanediol(1,2-CHD), 1,3-cyclohexanediol(1,3-CHD), 1,4-cyclohexanediol(1,4-CHD) and partially degraded cefotiam hexetil(2HCl) on volume and acidity of gastric juice in pylorus-ligated rats

Compound	Dose (mg/kg)	Route	N	Volume (ml) (mean±S.E.)	Acidity ( $\mu$ eq/ml) (mean±S.E.)
I Control	—	—	6	4.0±0.9	85.1±8.2
Cefotiam hexetil(2HCl)	100	i.d.	6	3.0±0.3	71.3±9.5
Cefotiam hexetil(2HCl)	300	i.d.	6	2.0±0.3*	66.0±6.1
Cefotiam hexetil(2HCl)	1000	i.d.	3	1.2±0.7*	38.0±2.6**
II Control	—	—	6	2.0±0.4	66.3±3.8
$\Delta^3$ -cefotiam	10	i.v.	6	4.6±0.6	86.3±5.3
$\Delta^3$ -cefotiam	30	i.v.	6	3.7±0.6	60.8±4.7
$\Delta^3$ -cefotiam	100	i.v.	6	3.8±0.6	67.5±5.9
III Control	—	—	6	4.1±0.4	100.8±3.9
1,2-CHD	1	i.v.	6	2.5±0.2	70.2±7.6
1,3-CHD	1	i.v.	6	3.6±0.5	93.5±6.2
1,4-CHD	1	i.v.	6	4.5±0.8	91.9±10.2
IV Control	—	—	6	4.6±0.7	71.7±6.4
Cefotiam hexetil(2HCl)#	100	i.d.	6	3.5±0.4	68.8±6.2
Cefotiam hexetil(2HCl)#	300	i.d.	6	2.3±0.4**	65.7±4.6
Cefotiam hexetil(2HCl)#	1000	i.d.	3	0.8±0.4**	44.3±12.1
V Control	—	—	6	3.8±0.5	81.6±6.0
Cefotiam	100	i.v.	6	3.1±0.3	80.9±6.4
Cefotiam	300	i.v.	6	2.9±0.3	95.3±4.7

N: Number of animals.

Cefotiam hexetil(2HCl)#: Partially degraded cefotiam hexetil(2HCl).

Significantly different from control: \*p<0.05, \*\*p<0.01

i.d.: intradoudenal administration

かった。また、1, 2-CHD, 1, 3-CHD および 1, 4-CHD の  $10^{-5}$ M (各々 n=4) の濃度でもウサギの回腸の自動運動に対して無影響であった (Fig. 6)。

#### 6.2. 非妊娠ラット子宮の自動運動

[方法] 体重 198~208 g の未経産発情間期のラットの子宮を用いた。装置および記録の方法は 6.1. の項記載に準じた。標本の自動運動が安定した後、検体を適用し、作用を 20 分間観察した。

[成績]  $\Delta^3$ -cefotiam, 1, 2-CHD, 1, 3-CHD および 1, 4-CHD の  $10^{-5}$ M (各々 n=4) の濃度では、ラット子宮の自動運動に対して影響を及ぼさなかった (Fig. 7)。

#### 考 察

Cefotiam hexetil (2HCl) は、1000 mg/kg, p.o. でもマウスの一般症状において軽度な筋緊張の低下および自発運動量の軽度な減少を示したが、マウスの協調運動、ペントバルビタール睡眠時間およびラ

ットの正常体温に対して無影響であり、マウスにおける抗痙攣および鎮痛作用もみられなかった。また、ガラミン不動化ネコの自発脳波および麻酔ネコの脊髄反射に対しても無影響であった。このことから、cefotiam hexetil (2HCl) は中枢および体性神経系に対して影響を及ぼさないものと考えられる。さらに、cefotiam hexetil (2HCl) 強制劣化品、 $\Delta^3$ -cefotiam, 1, 2-CHD, 1, 3-CHD および 1, 4-CHD も中枢および体性神経系に作用を示さなかった。

Cefotiam hexetil (2HCl) は麻酔ネコの呼吸、血圧、心拍数および心電図に対して明らかな作用を示さず、麻酔ネコの迷走神経刺激による徐脈反応、頸部交感神経節前線維刺激による瞬膜収縮および自律神経作動薬 (norepinephrine, histamine) による血圧反応に対しても影響を及ぼさなかった。また、cefotiam hexetil (2HCl) 強制劣化品、 $\Delta^3$ -cefotiam, 1, 2-CHD, 1, 3-CHD および 1, 4-CHD も麻酔ネコの呼吸、血圧、心拍数、心電図に対して

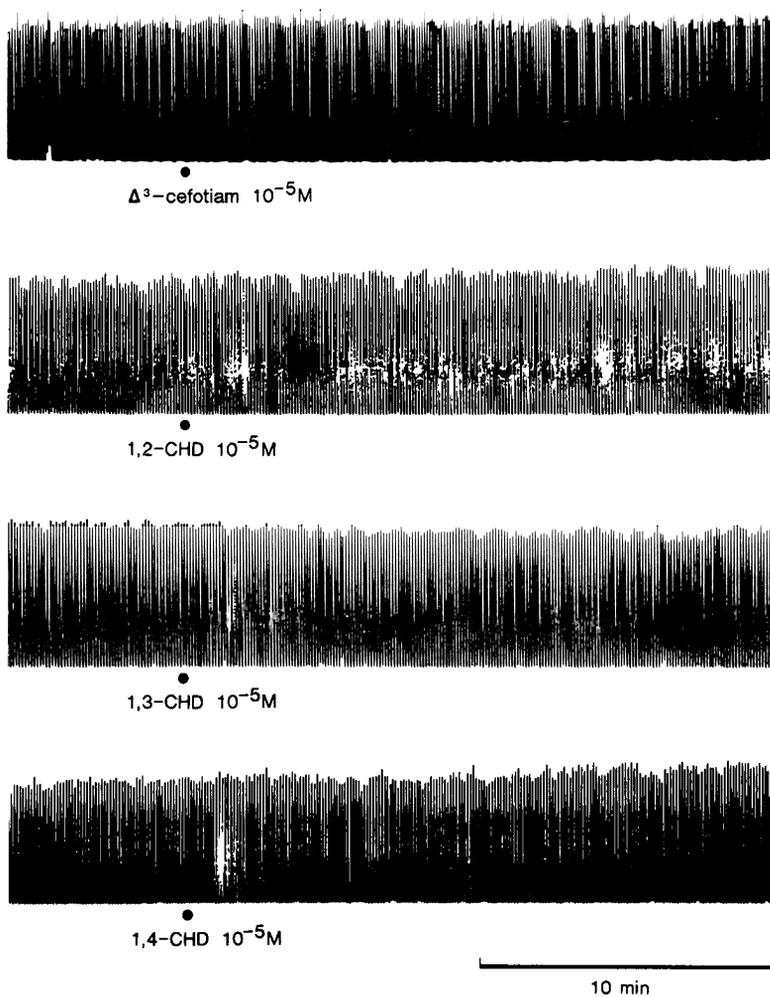


Fig. 6 Effect of  $\Delta^3$ -cefotiam, 1,2-CHD, 1,3-CHD and 1,4-CHD on spontaneous motility of isolated rabbit ileum.

明らかな作用を示さなかった。これらの成績から cefotiam hexetil (2HCl) は循環器系および自律神経系に対して作用を有しないものと考えられる。

Cefotiam hexetil (2HCl) は、ラットの尿量、尿中  $\text{Na}^+$  および  $\text{K}^+$  排泄量に対して作用を示さなかった。

消化器系において、大量投与 (1000 mg/kg) でマウスの腸管内容輸送の輸送率を増加させ、幽門結紮ラットの胃液分泌を抑制した。同じ作用が cefotiam hexetil (2HCl) 強制劣化品の大量投与 (1000 mg/kg) でみられたが、代謝物の投与では認められなかった。また、摘出平滑筋に対して  $\Delta^3$ -cefotiam,

1, 2-CHD, 1, 3-CHD および 1, 4-CHD はなんら作用を示さなかった。

以上、cefotiam hexetil (2HCl) は大量投与でも、中枢神経系、循環器系、自律神経系、腎機能および平滑筋に対して特記すべき作用を有していないものと考えられる。

研究期間：昭和 59 年 3 月～昭和 59 年 6 月  
昭和 60 年 11 月～昭和 62 年 7 月

#### 文 献

- 1) IRWIN S: Comparative observational assessment: Ia. A systemic quantitative procedure for

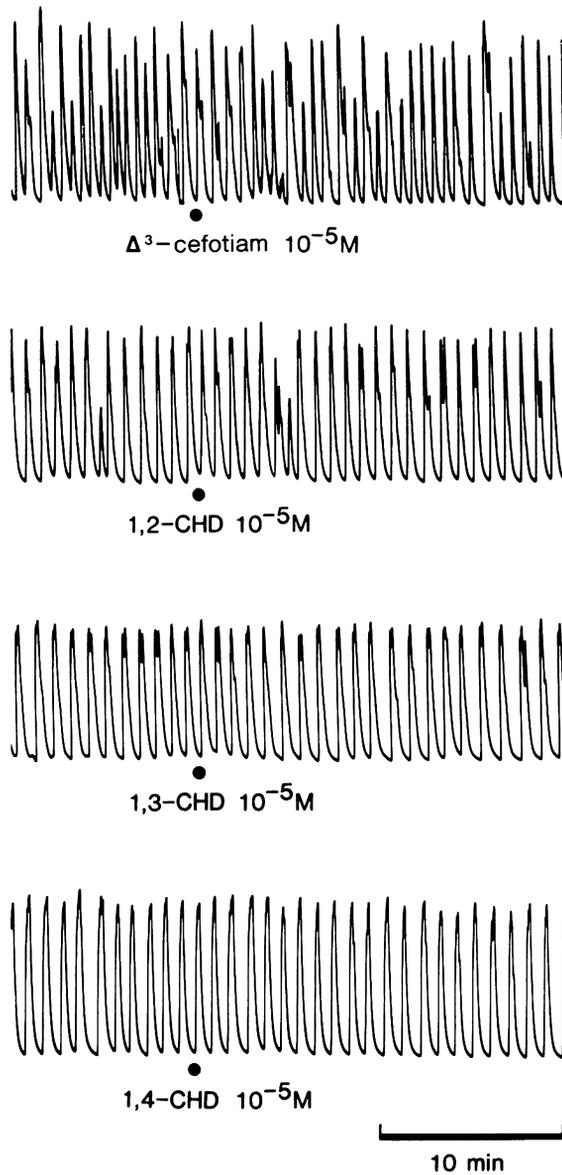


Fig. 7 Effect of  $\Delta^3$ -cefotiam, 1,2-CHD, 1,3-CHD and 1,4-CHD on spontaneous motility of non-pregnant rat uterus.

assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologia* 13 : 222~257, 1968

- 2) WOODBURY LA, DAVENPORT VD : Design and use of a new electroshock seizure apparatus, and analysis of factors altering seizure threshold and pattern. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 92 : 97~107, 1952

- 3) SNIDER RS, NIEMER WT : A stereotaxic atlas of the cat brain. The University of Chicago Press, 1964

- 4) SHAY H, KAMEROV SA, FELES SS, MERANGE D, GRUENSTEIN M, SIPLET H : A simple method for uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterology* 5 : 43~61, 194

## GENERAL PHARMACOLOGICAL STUDIES ON CEFOTIAM HEXETIL (2HCL)

GO KITO, TAKEO WADA,

HIROKO YOSHIMURA and YOSHIAKI SAJI

Central Research Division, Takeda Chemical Industries, Ltd.,

2-17-85 Juso-honmachi, Yodogawa-ku, Osaka 532, Japan

We studied the general pharmacological properties of cefotiam hexetil (2HCl) in mice, rats and cats. Cefotiam hexetil (2HCl), at an oral dose of 1000 mg/kg, produced a slight decrease in body tone in general behavior, and a slight decrease in spontaneous locomotor activity in mice, but had no muscle-relaxant, anticonvulsant, hypnosis-potentiating, analgesic or hypothermic activity in mice or rats. Cefotiam hexetil (2HCl) did not affect the spontaneous EEG in gallamine-immobilized cats (1000 mg/kg, p. o.), or the spinal reflex in anesthetized cats (1000 mg/kg, p. o.)

Cefotiam hexetil (2HCl) had no effect on respiratory movement, blood pressure, heart rate or ECG at an intraduodenal dose of 1000 mg/kg in anesthetized cats.

In anesthetized cats, cefotiam hexetil (2HCl) (1000 mg/kg, p. o.) did not affect the bradycardic response to stimulation of the cervical vagus nerve, contraction of the nictitating membrane to preganglionic stimulation of the cervical sympathetic nerve, or changes in blood pressure in response to histamine or norepinephrine.

No significant effect on urinary volume or excretion of sodium and potassium was observed in rats (1000 mg/kg, p. o.).

Cefotiam hexetil (2HCl) slightly potentiated the intestinal transport of a charcoal meal in mice (1000 mg/kg, p. o.), and produced an inhibitory effect on the gastric secretion in pylorus-ligated rats (300 and 1000 mg/kg, i. d.).

In conclusion, cefotiam hexetil (2HCl) at high doses had an inhibitory effect on the gastric secretion, but no pharmacological effect on the central, somatic or autonomic nervous system, cardiovascular system or renal function.