

Cephem 系経口抗生物質 7432-S ならびに その代謝物 7432-S-trans の一般薬理作用

山本研一・内海静雄・沢田 亨・武居秀夫・吉村弘二
井上 讓・広野 悟・越田 光・堀内裕一・竹内 稔
塩野義製薬株式会社研究所*

各種の動物を用いて 7432-S の一般薬理作用を調べ、cefaclor (CCL) と比較を行ない、併せて 7432-S の代謝物 7432-S-trans についても検討を加え母化合物と比較を行なった。7432-S と CCL は経口投与を行ない、7432-S-trans と 7432-S の Na 塩は 25% 溶液を毎分 1 ml または 5 ml の速度で静脈注射を行なった。7432-S は単回投与 (4000 mg/kg まで) ならびに 1 日 2 回 5 日間の連続投与 (1000 mg/kg まで) ではマウスの粗大行動に対して著しい影響を及ぼさなかったが、600 mg/kg 以上では軽度の自発運動の減少、2000 mg/kg 以上で軽度の体温下降作用、麻酔増強作用および軟便が認められた。イヌでは 1000 mg/kg の単回投与により少数例に嘔吐が発現、また 1000 mg/kg の 1 日 2 回 5 日間の連続投与では嘔吐、軽度の軟便および血便が認められたが、それ以外の行動変化および各種の中樞神経系パラメーターならびにラットの神経・筋接合部に対する作用はなかった。無麻酔イヌおよび麻酔ネコの呼吸、血圧、心電図、モルモットの摘出右心房標本ならびに麻酔ネコの自律神経系にも認むべき作用はなかった。7432-S 500 mg/kg 以上でマウスの小腸炭素末輸送能が軽度に亢進したが、ウサギの生体位胃・回腸運動、ウサギおよびモルモットの摘出回腸標本ならびにラットの子宮運動に対しては作用がなかった。7432-S 250 mg/kg の単回投与ではラットの尿中 creatinine 排泄量が軽度に増加し、1000 mg/kg では尿量が一過性に減少した以外電解質の排泄量に著変は認められなかった。しかし 1000 mg/kg の 1 日 2 回 5 日間の連続投与では尿量および尿中電解質の排泄量が減少し、尿 pH が軽度に低下した。7432-S 1000 mg/kg でラットの胃液分泌量と総酸排出量を低下させたが、ウサギの血糖には影響が認められなかった。以上のように 7432-S は大量投与時、とくに連続投与時に一部の試験項目に影響が認められただけなので、全般的にみた一般薬理作用はきわめて軽度であり、CCL と同程度か、それ以下であることが明らかにされた。また 7432-S-trans-rich-Na の一般薬理作用は、イヌでの催吐作用以外には 7432-S-Na と同程度かまたは幾分軽度であった。

Key words : Cephem-group antibiotic (7432-S), 7432-S-trans, Cefaclor, General pharmacological activity, Experimental animals

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4-carboxy-2-butenylamino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid (7432-S) は塩野義製薬研究所で創製された経口用 cephem 系抗生物質で、Enterococci, Staphylococci, *Pseudomonas aeruginosa* および偏性嫌気性菌を除き腸内細菌群を含む広範囲のグラム陰性菌および一部のグラム陽性菌に対して cephalixin や cefaclor (CCL) よりもすぐれた抗菌力を有し、同時に各種細菌産生の β -lactamase に対しても *Bacteroides fragilis* のそれを除き安定な抗生物質と言われている。一方、7432-S の

ラットやイヌにおける急性および亜急性毒性は CCL とほぼ同じか幾分弱く disulfiram 様作用 (antabuse 作用) の無いことが確認されている。

本研究は 7432-S の薬理学的特性を明らかにするため、各種の動物を用いて中樞神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、平滑筋系、神経・筋接合部、腎機能、血糖および胃液分泌などに対する影響を精査し、CCL と比較を行ない、併せて 7432-S の代謝物 7432-S-trans についても同様の検討を行なったものである。

(実験期間：1984年9月～1986年8月)

I. 実験材料

1. 使用薬物と投与方法

本研究には 7432-S (分子式 $C_{11}H_{14}O_4N_2S_2$, 分子量 410.43, Lot No. 48801 および 4×804 , Fig. 1), 7432-S-Na, (cis/trans ratio=98.44/1.56, Lot No. 50914) および 7432-S-trans-rich-Na (trans/cis ratio=78.55/21.45, Lot No. 50304), および対照薬として cefaclor (CCL, Lot No. 294 GK4A) を使用した。

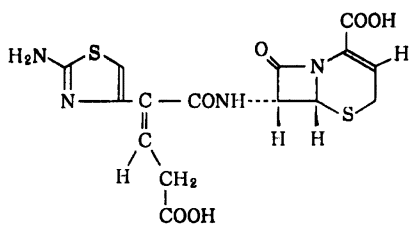


Fig. 1. Chemical structure of 7432-S.

7432-S は白色ないし淡黄白色の結晶または結晶粉末で、わずかに特異臭があり味はない。7432-S は水, methyl alcohol, ethyl alcohol, acetone にはほとんど溶けないが, pH 7.0 の phosphate buffer には 12.8 mg/ml まで溶ける。このため 7432-S は使用直前に 1% アラビアゴムを加えて懸濁液とし、マウスでは 0.1 ml/10 g body weight (B. W.), ラット、ウサギおよびネコでは 0.5 ml/100 g B. W. の割合で経口投与または十二指腸内に投与した。イヌには薬物をゼラチンカプセル (1/4 または 1/8 OZ) に封入して経口投与した。対照群には同量の 1% アラビアゴム懸濁液または乳糖を投与した。In vitro の実験では等モルまたは 0.1% の $NaHCO_3$ 溶液に溶解後蒸留水で所定の濃度に調整した。CCL は 7432-S と同一条件で投与した。

7432-S の代謝物 7432-S-trans は経口投与しても吸収されないためその Na 塩 (7432-S-trans-rich-Na) を静脈内に投与した。比較に用いた母化合物 7432-S も Na 塩 (7432-S-Na) とし、同様に静脈注射を行った。両化合物は使用直前に生理食塩液に溶解して 25% 溶液 [250 mg (力価)/ml, pH 6.97] とし、イヌの実験では 1 ml/min [250 mg (力価)/ml/min] または 5 ml/min [1250 mg (力価)/5 ml/min] の注射速度で静脈注射を行った。

その他試薬として norepinephrine (ノルアドリナリン, 三共), acetylcholine (オビソート®, 第一製薬), histamine (ヒスタミン二塩酸塩, 半井化学), $BaCl_2$ (塩化バリウム, 関東化学), pentylenetetrazol (Sigma),

isoproterenol (日研化学), creatinine (東京化成工業), morphine (塩酸モルヒネ, 大日本製薬), 酢酸 (半井化学), thiopental sodium (ラボナール®, 田辺製薬) および phenolsulfonphtalein (フェノールスルホンフタレイン注射液, 第一製薬) を使用した。

2. 使用動物

実験目的に応じて Slc-ddY 系雄性マウス, Slc-Sprague Dawley (SD) 系雄性ラット, 雌性および雄性 Slc-Wistar 系ラット (以上静動協), 雄性 Jcl-Wistar 系ラット (日本クレア), Slc-Hartley 系雄性モルモット (静動協), 日本白色種雄性ウサギ (北山ラベス), New Zealand White 系雄性ウサギ (ラビトン牧場), 雄性ネコおよび雄性ビーグル犬 (塩野義製薬油日ラボラトリーズ産) を使用した。小動物の飼育は室温 $25 \pm 2^\circ C$, 湿度 $55 \pm 10\%$, 照明は 12 時間ごとの明暗交互, 換気回数 15 回/hr の条件下で行なった。イヌとネコの飼育も小動物の飼育条件に準じて行なった。

II. 実験方法

1. 一般症状の観察

1) マウス: 体重 24.7~30 g の Slc-ddY 系雄性マウスを 1 群 3~4 匹として用いた。7432-S または CCL を単回または 1 日 2 回 (9 時と 16 時) 5 日間連続経口投与を行なった。マウスの行動観察は、薬物投与後直ちにマウスを塩化ビニール製透明行動観察箱に入れ、単回投与では経時的に 5 時間後および 24 時間後まで、連続投与では 3 時間後まで経日的に 5 日間、それぞれ IRWIN¹⁾ の check list に従って行なった。7432-S-trans-rich-Na および 7432-S-Na は 1 ml/min の一定速度で尾静脈内に注射し、単回経口投与の場合と同様の方法で行動観察を行なった。

2) イヌ: 体重 8.0~10.3 kg の慢性電極を植込んだ雄性ビーグル犬 22 頭を使用した。7432-S および CCL はゼラチンカプセルに封入し、単回投与の場合は 18 時間以上の絶食下に、5 日間連続投与の場合は 1 日 2 回 (10 時と 16 時) 経口投与を行ない、山本ら²⁾ の方法に従い脳液による中枢作用の解析 [実験 2-12)] およびポリグラフ実験 [実験 3-1)] と並行して行動観察を行なった。7432-S-trans-rich-Na または 7432-S-Na の静脈注射に際しては投与直前 xylocaine 局所麻酔下に前腕正中皮静脈に挿入した留置針 (サーフロー-C 型 20G \times 2", テルモ) を介して等速注入ポンプ (Perista Mini-Pump, アト-K. K.) により 5 ml/min の速度で注入しながら行動観察を行なった。なお、単回経口投与時には、薬物投与 3 時間後に、連続投与時には 18 時

にそれぞれ餌を与えた。

2. 中枢神経系に及ぼす影響

1) 自発運動

体重 23.1~28.7 g の Slc-ddY 系雄性マウス（以下同一系統の雄性マウスを使用）を 1 群 9~18 匹として使用した。各薬物の経口投与 1 時間後に透明観察箱 (12.5×15×22 cm) 内に 1 匹ずつ入れ、以後 10 分毎に 30 分間の自発運動量を Animex activity meter³⁾ により測定した。

2) 懸垂試験

体重 23.1~29.6 g のマウスを 1 群 10 匹として使用した。COURVOISIER ら⁴⁾ の方法に従い 30 cm の高さに水平に張った直径 1 mm の針金に前肢を把握させることを 3 回繰り返す、3 回とも 10 秒以内に後肢を針金に架けることが出来ない場合を薬物作用陽性と判定した。観察は薬物を経口投与した場合は投与後 7 時間まで、静脈注射した場合は 3 時間後まで経時的に行なった。

3) 回転棒試験

体重 26.0~38.5 g のマウスを 1 群 10 匹として使用した。DUNHAM & MIYA⁵⁾ の装置を用い、毎分 4 回の速度で回転している直径 3.2 cm の棒上にマウスをのせ、2 分以内に 2 回落下した場合、薬物作用陽性と判定した。観察は薬物を経口投与した場合は 7 時間まで、静脈注射した場合は 3 時間後まで経時的に行なった。

4) 立ち直り反射

体重 23.4~29.6 g のマウスを 1 群 10 匹として使用した。マウスを水平仰臥姿勢のまま約 30 cm の高さから落下させ、側位、背位およびその他の異常体姿で着地した場合を薬物作用陽性と判定した。観察は薬物を経口投与した場合は投与後 7 時間まで、静脈注射した場合は 3 時間後まで経時的に行なった。

5) 鎮痛作用

体重 22~27 g のマウスを 1 群 10 匹として使用した。鎮痛作用は次の 2 つの方法により調べた。

a) 酢酸 writhing 法：各薬物の投与 1 時間後に 0.6 % 酢酸水溶液 0.1 ml/10 g を腹腔内注射し、10 分間の観察における writhing の有無を指標とする KOSTER ら⁶⁾ の writhing 法によった。

b) Haffner 変法：各薬物の投与 30 分前に、morphine 3.5 mg/kg (ED₀₋₁₀) を皮下注射し、薬物投与の 30 分後に腸腸子を用いてマウスの尾に圧刺激を加える HAFFNER⁷⁾ の変法によった。

6) 麻酔増強作用

体重 23.1~28.4 g のマウスを 1 群 10 匹として使用した。各薬物経口投与 1 時間後に thiopental sodium 35

mg/kg を静脈注射し、GIRNDT⁸⁾ の麻酔深度測定法により仰臥姿勢から正常体位に復帰するまでの時間が 10 分以上要した場合を麻酔増強作用陽性と判定した。

7) 正常体温に対する作用

a) マウス：投薬前の体温が 36.4~37.2°C を示す体重 24.0~27.3 g のマウスを 1 群 8 匹として用い、室温 25±2°C、湿度 55±10% の環境下でサミスター検温計 (MGA III-219 型、日本光電) により薬物投与 30 分後から 24 時間後まで経時的に直腸温を測定した。

b) ウサギ：体重 3.3~4.1 kg の日本白色種雄性ウサギを 1 群 8~9 羽として使用した。室温 25±2°C、湿度 55±10% の環境下でウサギを首枷に固定し、直腸に測温体 (ウサギ直腸温センサー、SXN-64、宝工業) を挿入し、直腸温をサミスター温度データ集録装置 (K-720 型、宝工業) を用いて薬物投与前 1 時間および投与 7 時間後まで 1 分毎に連続記録を行なった。薬物は経口投与または耳介静脈内に 6 ml/min の速度で注入した。対照群との比較には TUKEY⁹⁾ の多重比較検定法を用いた。

8) 発熱体温に対する作用

安静時の体温が 37.0~37.8°C を示す体重 212~235 g の Slc-SD 系雄性ラットを選び 1 群 6 匹として使用した。発熱物質として Bacto-*Escherichia coli* 0 antiserum 0127a (DIFCO; 以下 ECA と略記) を静脈注射した。7432-S または CCL は ECA 投与 5 時間後に経口投与し、以後直腸温をサミスター検温計により経時的に 4 時間後まで測定した。

9) けいれん誘発作用

a) 電撃けいれん：体重 30.0~39.7 g のマウスを 1 群 10 匹として使用した。WOODBURY & DAVENPORT¹⁰⁾ の方法に準じ Bio-Convulsive Unit (UGO BASILE) を用いて両側角膜に 12 mA, 1 msec, 0.2 秒間の通電を行なった時に生じる 10% 以内の強直性伸展けいれんに対する薬物の影響を経口投与 1 時間後または静脈注射 30 分後に調べた。

b) Pentylenetetrazol けいれん：体重 26.5~37.2 g のマウスを 1 群 10 匹として使用した。Pentylenetetrazol 41 mg/kg 腹腔内注射 (30 分間観察) により誘発される 10% 以内の間代性けいれんに対する薬物の影響を経口投与 1 時間後または静脈注射 30 分後に調べた。

10) 抗けいれん作用

a) 最大電撃けいれん：体重 27.5~35.6 g のマウスを 1 群 10 匹として使用した。2-9)-a) の装置 Bio-Convulsive Unit を用いて 50 mA, 1 msec, 0.2 秒間の両側角膜通電によって生じる 100% の強直性伸展けいれ

んに対する薬物の作用を経口投与1時間後または静脈注射30分後に調べた。

b) Pentylene-tetrazol けいれん: 体重 24.9~36.8 g のマウスを1群10匹として使用した。被検薬の経口投与1時間後または静脈注射30分後に pentylene-tetrazol 85 mg/kg を皮下注射し、以後30分の観察における抗 pentylene-tetrazol けいれん作用を調べた。

11) 条件回避反応に対する作用

Shuttle box による条件回避を学習した(条件回避率が90%以上)体重178~200 g の Jcl-Wistar 系雄性ラットを1群5匹として使用した。条件刺激として5秒間のブザー音および黄色ランプの点灯、そのうち無条件刺激として実験箱床グリッドより電撃ショック(AC45~51 V, 0.25秒)を与えるスケジュールで実験を行なった。薬物投与前の条件回避率を調べたのち各薬物を経口投与し、経時的に5時間後まで条件回避反応に対する影響を調べた。

12) 脳波に対する作用

体重 8.0~10.6 kg の雄性ビーグル犬22頭を使用した。慢性電極植込み手術は山本ら¹¹⁾の方法に準じて行なった。左扁桃体(AMY)、左海馬(HIP)には直径0.25 mm のステンレススチール線で作製した極間0.4 mm の双極電極をLIMら¹²⁾の脳図譜に従って挿入した。新皮質前頭領(FC)、側頭領(TC)および頭頂領(PC)には直径1 mm の銀球双極電極を極間3 mm として脳硬膜上に置いた。各電極はコネクター(HDA15-S, ヒロセ電気)にハンダ付けし、歯科用セメント(ポリセット, 矢田化学)で頭蓋骨に固定した。手術後少なくとも2週間以上を経過し手術創が治癒した後、無麻酔、無拘束下に自発脳波、頸部筋電図(EMG)、心電図(ECG)、呼吸運動(RESP)、血圧および体温を記録した。実験は各薬物を単回経口投与および1日2回5日間連続経口投与、あるいは5 ml/min の注入速度で静脈内投与した後、一般症状の観察[1-2])および呼吸・循環器系におよぼす影響の検討(3-1))と併せて行なった。

3. 呼吸・循環器系および自律神経系に及ぼす影響

1) 無麻酔イヌの呼吸、血圧、心電図に対する作用

体重 8~10.6 kg のビーグル犬22頭を使用し、thiopental sodium 麻酔下にHIMORIら¹³⁾の方法に従って血圧測定用動脈カテーテルの植込み手術を行なった。カテーテルは右大腿動脈から分岐する muscular branch 内にポリエチレンチューブ(PE-50, Intramedic)の先端が腹部大動脈に達するまで約10 cm 挿入し、挿入部で輪状クッションを作り、大腿薄筋に縫合、

皮下内に留置した。カテーテルの他端は皮下を通して頸部背側に導き、末端部を約10 cm 露出した状態で皮膚に固定した。実験は手術創がほぼ治癒した約1週間後、静穏な環境下で、無麻酔、無拘束下(飼育ケージ内)に試験項目1-2)および2-12)と並行して行なった。血圧(腹部大動脈圧)は慢性的に植込んだ動脈カテーテルを血圧用送信器(ZB-871G, 日本光電)に接続し、無線方式により送信、受信器(ZR-870G, 日本光電)により受信した。受信した信号は熱ペンレコーダー(WT-645G, 日本光電)上に記録した。脳波、心電図、呼吸運動および筋電図は有線的に導出し、脳波計(EEG-5113またはModel ME-95D, 日本光電)を用いて、体温は背部皮下に皮下温センサー(NMT, 芝浦電気)を刺入しサーミスター温度計(MGA-Ⅲ, 219, 日本光電)を介して高感度記録計(EPR-10A, 東亜電波)を用いて連続的に記録した。ポリグラフの記録は単回経口投与および静脈内投与とも投与前1時間、投与後6時間の計7時間とし、連続投与では第1回目投与前1時間、投与後6時間および第2回目投与後更に1時間の計8時間とした。

2) 麻酔ネコの呼吸・血圧および心電図に対する作用

体重 3.2~4.6 kg の雄性ネコを1群4匹とし urethane (0.8 g/kg, s. c.) および pentobarbital sodium (25 mg/kg, i. p.) による混合麻酔下の実験を行なった。呼吸運動は気管にガラス製気管カニューレを挿入し、呼吸プローブ(TP-602T, 日本光電)を介して呼吸用アンブ(AR-600G, 日本光電)と積分用アンブ(EI-601G, 日本光電)に導き、1分間当りの呼吸数および呼吸量を測定した。血圧(瞬時血圧および平均血圧)は大動脈内にポリエチレンチューブ(PE-190, Intramedic)を挿入し圧トランスデューサー(MPU-0.5, 日本光電)に連結し、前置増幅器(AP-621G, AA-601H, 日本光電)に導き、血流量は総頸動脈にプローブ(FJ-015T, 日本光電)を装着し、電磁血流計(MFV-2100, 日本光電)と生体用アンブ(AB-621G, 日本光電)を介して導出し、心拍数は血圧波形の出力でタクメーター(AT-601G, 日本光電)を駆動し、心電図は標準第II誘導を心電図用アンブ(AC-601G, 日本光電)を介して、それぞれペンレコーダー(WT-681G, 日本光電)上に記録した。各薬物は1%アラビアゴム懸濁液とし、投与液量が5 ml/kg になるように調整し、あらかじめ十二指腸内に留置しておいたポリエチレンチューブ(PE-90, Intramedic)を介して10 ml/min の注入速度で投与した。対照群には1%アラビアゴム液を同様の方法で投与した。

3) 麻酔ネコの頸部迷走神経電気刺激による降圧反応、交感神経刺激による瞬膜収縮および各種自律神経作動薬による血圧反応に対する作用

1) 群4匹のネコを使用, urethane (0.8 g/kg, s. c.) および pentobarbital sodium (25 mg/kg, i. p.) の混合麻酔下実験を行なった。呼吸, 血圧, 心拍数および心電図の測定は実験3-2)の方法に準じて行なった。

a) 迷走神経電気刺激: 右側頸部迷走神経切断端に電気刺激装置 (SEN-703, 日本光電) を用いて矩形波電気刺激 (50 Hz, 1 msec, 3~6 V, 10 秒間) を与えたときの降圧反応と心拍数の減少 (徐脈反応) を指標とした。

b) 交感神経電気刺激: 右側頸部交感神経切断末梢端 (節前線維) に矩形波電気刺激 (50 Hz, 1 msec, 3~6 V, 10 秒間) を与えたときの瞬膜の収縮を指標にした。瞬膜の収縮は FD-ピックアップ (TB-611T, 日本光電) を介してポリグラフに記録した。

c) 自律神経作動薬: norepinephrine (NE, 5 μ g/kg, i. v.), acetylcholine (ACh, 2 μ g/kg, i. v.) および histamine (Hist., 0.3 μ g/kg, i. v.) の血圧反応に対する作用を指標とした。なお, 各刺激および各試薬は薬物投与前, 投与5~15分, 30~40分, 60~70分, 90~100分, 120~130分後に適用した。

4) モルモット摘出右心房標本に対する作用

体重620~750gのHartley系雄性モルモット6匹を使用した。動物を放血致死させた後, 心臓を摘出し右心房を分離した。右心房標本は30°CのKrebs-Ringer bicarbonate液を満した10mlのMagnus槽中(95% O₂+5% CO₂混合ガス通気)に懸垂し, FD-ピックアップを介して自動運動をポリグラフに記録した。拍動数は自動運動によって駆動されたpulse counterにより記録した。7432-SおよびCCLは0.1% NaHCO₃に, NEおよびAChは生理食塩液に溶解した。標本の自動運動が安定したのち各薬物の溶解液0.1mlをMagnus槽中に直接添加し, 10分間にわたって自動運動の振幅と拍動数におよぼす影響を調べた。

4. 平滑筋系に及ぼす影響

1) マウス小腸内炭素末輸送能に対する作用

体重16.0~28.5gのSlc-ddY系雄性マウスを1群10匹として使用した。

a) 単回投与: 実験前24時間水のみを与えて絶食下実験を行なった。薬物投与30分後に炭素末懸濁剤(炭素末5%, アラビアゴム10%)0.1mlを経口投与した。炭素末投与30分後に小腸を摘出し, 炭素末懸濁剤の最先進部を肉眼的に測定, 小腸全長に対する移行率を求めた。

b) 連続投与: 薬物を1日2回(9時と16時)4日間連続投与し, 4日目の16時に餌を撤去し, 5日目に単回投与時と同様の方法で炭素末輸送能に対する影響を調べた。

c) 静脈内投与: 薬物を1ml/minの速度で尾静脈内に投与し10分後に炭素末懸濁剤を経口投与した。以下単回投与時と同様の方法で薬物の影響を調べた。

2) ウサギ生体位胃および回腸運動に対する作用

体重2.1~2.7kgのNew Zealand White系雄性ウサギを1群6羽として使用した。ウサギをpentobarbital sodium 30 mg/kgの静脈注射により麻酔し, 背位に固定して開腹した後, 胃幽門部および回腸の漿膜側にそれぞれ生体用歪トランスデューサー (TH-612T, 日本光電) を縫合固定し, 胃および回腸の自動運動をペンレコーダー (WT-685G, 日本光電) 上に記録した。麻酔ウサギの胃幽門部の自動運動, すなわち収縮頻度および収縮力(高さ)は個体によりやや違いはあるが, ほぼ一定したパターンが得られたのち薬物をあらかじめ十二指腸内に留置しておいたポリエチレンチューブを介するか, または等速注入ポンプにより5ml/minの速度で耳介静脈内に投与した。

3) ウサギ摘出回腸自動運動に対する作用

体重2.1~2.5kgのNew Zealand White系雄性ウサギ5羽を使用した。ウサギを放血致死させた後, 回腸を摘出して長さ1.5cmの回腸標本を作製した。標本は37°CのKrebs-Ringer bicarbonate液20mlを満したMagnus槽中(95% O₂+5% CO₂の混合ガス通気)に懸垂した。標本的一端をFD-ピックアップに接続して縦方向の収縮運動を張力変化としてポリグラフに記録した。薬物は等モルのNaHCO₃溶液に溶解した後, 蒸留水により所定の濃度に調整し, 自動運動が安定した後Magnus槽内に添加した。

4) モルモット摘出回腸の各種agonistによる拘縮に対する作用

体重530~660gのHartley系雄性モルモットを1群6匹として使用した。モルモットを放血致死させた後, 回腸を摘出した。長さ約1.5cmの回腸片を30°CのKrebs-Ringer bicarbonate液10mlを満したMagnus槽中(95% O₂+5% CO₂の混合ガス通気)に懸垂し, 4-3)と同様の方法により収縮曲線を記録した。拘縮薬としてACh 10⁻⁷M, Hist 10⁻⁷MおよびBaCl₂ 5×10⁻⁴Mを用いた。なおBaCl₂を拘縮薬として用いる場合には, 栄養液中の硫酸マグネシウムの代りに塩化マグネシウムを使用した。各拘縮薬の作用時間は30秒, 添加の間隔はいずれも5分とし, 収縮の高さが

一定したのち各薬物を添加し、その5分後の各拘縮薬による収縮高を投薬前のそれと比較した。

5) ラット生体位子宮運動に対する作用

体重170~200g(10週齢)の発情間期および体重180~220gの妊娠12日目のSlc-Wistar系ラットを1群6匹として使用した。Pentobarbital sodium 40~50mg/kg腹腔内注射麻酔下にラットを背位に固定開腹し、非妊娠子宮の場合は子宮体部に、妊娠子宮の場合は胎仔と胎仔の間の部分に絹糸を通し子宮を軽く吊り上げその先端をFD-ピックアップに接続、子宮運動をポリグラフに記録した。薬物は5ml/kgの割合であらかじめ十二指腸内に留置しておいたポリエチレンチューブを介して、または外頸静脈内に留置したポリエチレンチューブを介して1ml/minの速度で投与した。

b) ラット摘出子宮運動に対する作用

体重150~170g(10週齢)の発情間期および体重180~210gの妊娠13~15日目のSlc-Wistar系ラットを1群6匹として使用した。ラットを放血致死させた後、非妊娠子宮の場合はその一角を、妊娠子宮は胎仔が2つ連なっている状態で35℃のLock-Ringer液30mlを満したMagnus槽中(95%O₂+5%CO₂の混合ガス通気)に懸垂し、FD-ピックアップを介して縦方向の収縮運動を張力変化としてポリグラフに記録した。薬物は自動運動が安定したのちMagnus槽内に添加した。

5. 神経・筋接合部に及ぼす影響

体重260~300gのSlc-Wistar系雄性ラットを1群5匹として使用した。Pentobarbital sodium 50mg/kgまたはurethane 1g/kgの腹腔内注射麻酔下に、切断した坐骨神経の末梢側を矩形波(0.1Hz, 1msec, 2~4V)により電気刺激した時に生じる腓腹筋およびヒラメ筋の単縮をそれぞれFD-ピックアップを介して、張力変化として記録した。薬物は5ml/kgの割合で、あらかじめ十二指腸内に留置しておいたポリエチレンチューブを介して、または外頸静脈内に挿入したポリエチレンチューブを介して1ml/minの速度で注入した。

6. 腎機能に及ぼす影響

入荷時7週齢のSlc-Wistar系雄性ラットを日本クレアCA-1固型飼料および水道水を自由に摂取させ1週間馴化させた。8週齢に達したラットを1群8匹とし、各用量の7432-S, CCLおよび0.9%食塩液投与群に分けプラスチック製ケージに1匹ずつ収容した。

1) 0.45%食塩液負荷試験: 動物は実験前16時間絶食し、水のみを与えた。各薬物を経口投与または0.2ml/100gの割合で尾静脈内に注射し、その直後に0.45%食塩液(6ml/100g)を腹腔内に投与して、以後5

時間の尿量を測定した。

2) 連続投与: 各薬物は1日2回(9時と18時)5日間連続経口投与した。ラットを1匹ずつステンレス製代謝ケージ(シナノ製作所)に収容し、2日間環境に慣らしたのちに薬物を投与した。投与後5日間にわたり24時間尿を繰返し採取した。なお薬物投与期間中は固型飼料および水道水を自由に摂取させた。

3) PSP排泄試験: 連続投与5日目(最終投与日)の2回目の投与1時間後(17時)にphenolsulfonphthalein(PSP)を投与した。すなわちPSP投与2時間前および1時間前にそれぞれ蒸留水5ml/100g B. W.を腹腔内投与し、PSP 0.5mg/mlを0.2ml/100g B. W.(1mg/kg)の割合で尾静脈より投与した。ただちにラットをポリエチレン製採尿ケージに1匹ずつ収容し、0~15分、15~30分、30~60分の尿を集め尿中のPSPを定量した。PSPの定量は中村¹⁴⁾の方法に従い、排泄量は投与量に対する百分率で表わした。

4) 尿中電解質排泄、浸透圧およびpHの測定: 尿中Na, Kは炎光度計(IL 943, Instrumentation Laboratory Inc.), ClはHiranuma chloride counter(CL-2, 平沼産業)無機リンはGOLDENBERG法¹⁵⁾、クレアチニンはJAFFÉの方法に準じた比色定量法¹⁵⁾、浸透圧はAdvanced Digimatic Osmometer(Model 3D II, Advanced Instruments), pHはpHメーター(M-8E, 日立堀場)によりそれぞれ測定した。

7. その他の薬理作用

1) 胃液分泌に対する作用

体重160~190gのSlc-Wistar系雄性ラットを1群10匹として使用した。ラットを16時間絶食(水の摂取は自由に)させ、ether麻酔下にSHAYら¹⁷⁾の方法に準じて胃幽門部を結紮した。結紮後直ちに薬物を0.5ml/100g B. W.の割合で十二指腸内に投与し、開腹部を縫合した。その後絶食、絶水を行ない、4時間後にether麻酔下に胃を摘出し貯留胃液を採取した。採取した胃液は3000 r. p. m.で10分間遠心分離を行なった後、上清液の容量、pHおよび酸度を測定した。酸度測定はN/10 NaOHを用い、pH 7.0まで滴定し総酸排出量(酸度×胃液量)を算出(μ Eq/4hr)した。使用薬物はそれぞれ0.5ml/100g B. W.の割合になるように1%アラビアゴムで懸濁液とし投与した。対照群には同一量の1%アラビアゴム液を投与した。

2) 血糖に対する作用

体重2.05~2.45kgのNew Zealand White系雄性ウサギを1群6羽として使用した。ウサギを18時間絶食し、7432-S, CCLまたは1%アラビアゴム液を経口投

Table 1. Effects of 7432-S and cefaclor on gross behavior of mice

Behavior	7432-S				Cefaclor			
	500	1000	2000	4000	500	1000	2000	4000
	(mg/kg, p.o.)				(mg/kg, p.o.)			
Alertness(decrease)	-,0/4	-,0/4	±,1/4	±,3/4	-,0/4	-,0/4	±,1/4	±,3/4
Grooming(increase)	-,0/4	-,0/4	±,3/4	±,3/4	-,0/4	-,0/4	±,3/4	±,2/4
Reactivity(decrease)	-,0/4	-,0/4	-,0/4	±,1/4	-,0/4	-,0/4	±,1/4	±,2/4
Hypoactivity	-,0/4	-,0/4	±,2/4	+,2/4	-,0/4	-,0/4	±,2/4	+,3/4
Touch response (inhibition)	-,0/4	-,0/4	-,0/4	±,1/4	-,0/4	-,0/4	-,0/4	±,2/4
Body posture(abnormal)	-,0/4	-,0/4	-,0/4	±,1/4	-,0/4	-,0/4	-,0/4	±,2/4
Limb position(abnormal)	-,0/4	-,0/4	-,0/4	-,0/4	-,0/4	-,0/4	-,0/4	±,2/4
Abnormal gait	-,0/4	-,0/4	-,0/4	-,0/4	-,0/4	-,0/4	-,0/4	±,1/4
Body tone(decrease)	-,0/4	-,0/4	±,1/4	-,0/4	-,0/4	-,0/4	±,2/4	±,1/4
Hypothermia	-,0/4	-,0/4	±,2/4	±,4/4	-,0/4	-,0/4	±,1/4	±,2/4
Diarrhea	-,0/4	-,0/4	±,1/4	±,1/4	-,0/4	-,0/4	-,0/4	±,1/4

-; None ±; Slight +; Moderate

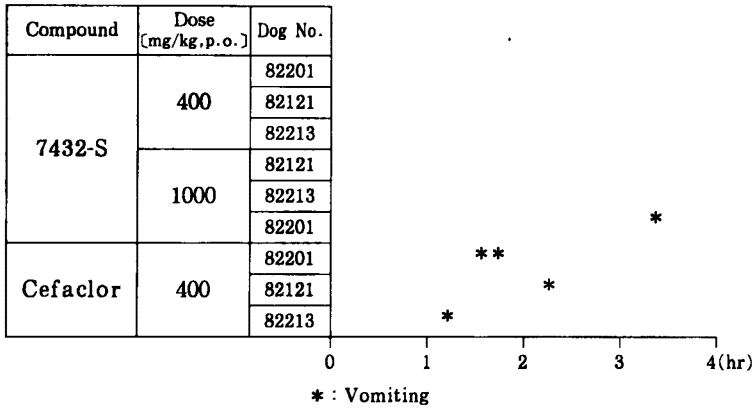


Fig. 2. Time course in appearance of vomiting caused by orally administered 7432-S and cefaclor in the beagle dog.

与した。採血は各薬物投与直前および投与後経時的に耳介静脈より行ない、血液は 3000 r. p. m. で 15 分間遠心分離した。血漿 glucose は hexokinase 法により Technicon Auto Analyzer (SMAC III system, Technicon) を用いて定量した。

8. 統計処理

実験成績の統計処理は実験内容、目的に応じて KRUSKAL-WALLIS 検定、一元配置分散分析法、

DUNNETT(1964) または TUKEY (1968)⁹⁾ の多重比較検定法を用いて行なった。

III. 実験成績

A. 7432-S の一般薬理作用

1. 一般症状の観察

1) マウス

a) 単回投与：7432-S 500 mg/kg および 1000 mg/

Compound	Dose [mg/kg, p.o.]	Dog No.						
7432-S	20 × 2	84329						
		84332						
		84333						
	1000 × 2	84287	*○	*	*○	◎	*○	
		84295	◎	○	*◎	◎		
		84296						
Cefaclor	200 × 2	84294	*	*	○	○		
		84280	*		○	○		
			0	1	2	3	4	5(days)

*: Vomiting ○: Loose stool ◎: Loose stool with mucous blood

Fig. 3. Appearance of vomiting and loose stool after 7432-S and cefaclor orally administered for five consecutive days in the beagle dog.

Table 2. Effects of 7432-S and cefaclor on spontaneous motor activity of mice

Compound	Dose mg/kg p.o.	No. of mice	Motor activity(counts/10 min)			Total counts	Total (%)
			10	20	30 min		
Vehicle (1%gum arabic)	0.1 ml/10 g	18	403 ± 22	102 ± 18	87 ± 23	593 ± 48	(100)
7432-S	200	9	368 ± 44	101 ± 31	56 ± 25	526 ± 79	88.6
	600	9	275 ± 26 *	50 ± 28	42 ± 15	367 ± 46	61.8
	1000	9	270 ± 29 *	99 ± 51	42 ± 29	412 ± 88	69.4
	2000	9	156 ± 29 *	27 ± 9	16 ± 11	199 ± 32 *	33.6
Cefaclor	200	9	378 ± 40	74 ± 21	21 ± 13	472 ± 64	79.6
	2000	9	343 ± 46	80 ± 31	26 ± 7	449 ± 71	75.8

* : Significantly different from vehicle control at P < 0.01

kg の経口投与では行動に著変は認められなかった。しかし、2000 mg/kg では投与 30 分前後に 4 例中 3 例に毛づくろい、臭い嗅ぎ (sniffing) 行動が軽度増加し、1 時間以降 4 例中 1 例に軽度の敏捷性の低下、軀幹緊張の低下および軟便が、4 例中 2 例に軽度の自発運動減少と低体温が認められた。また、4000 mg/kg では投与 1 時間頃まで 4 例中 3 例に軽度の毛づくろい行動の増加と 4 例中 1 例に軽度の軟便がみられたが、1 時間以降 4 例中 1 例に環境変化および接触刺激に対する反応性の低下、体位および四肢異常が軽度に、4 例中 2 例に中等度の自発運動減少が、4 例中 3 例に軽度の敏捷性の低下および 4 例全例に軽度の低体温が観察された。これらの行

動変化は毛づくろい行動および軟便を除いて投与後 1 ~ 3 時間の間に最も著明で、以後次第に軽減した (Table 1)。CCL では 7432-S とほぼ同様の行動変化が同程度に認められた。

b) 連続投与 : 7432-S 20 mg/kg および 200 mg/kg では 5 日間の連続投与期間中行動に著変は認められなかった。1000 mg/kg では投与 3 日目より 5 日まで軀幹の緊張がごく軽度に低下し、投与 4 日目に一過性の軽度な軟便が観察された以外行動に著変は認められなかった。

CCL 200 mg/kg では連続投与 4 日目に軽度の軟便が認められ、1000 mg/kg では 4 日目および 5 日目に軀幹

Table 3. Effects of 7432-S and cefaclor on thiopental-Na induced anesthesia of mice

Compound	Dose mg/kg p.o.	No. of mice	Pretreatment (hr)	% of narcotism
Vehicle (1%gum arabic)	0.1 ml/10 g	10	1	0
7432-S	200	10	1	0
	1000	10	1	0
	2000	10	1 / 2	0
	2000	10	1	20
	2000	10	2	0
Cefaclor	200	10	1	0
	1000	10	1	0
	2000	10	1	0

Thiopental-Na 35 mg/kg, i.v.

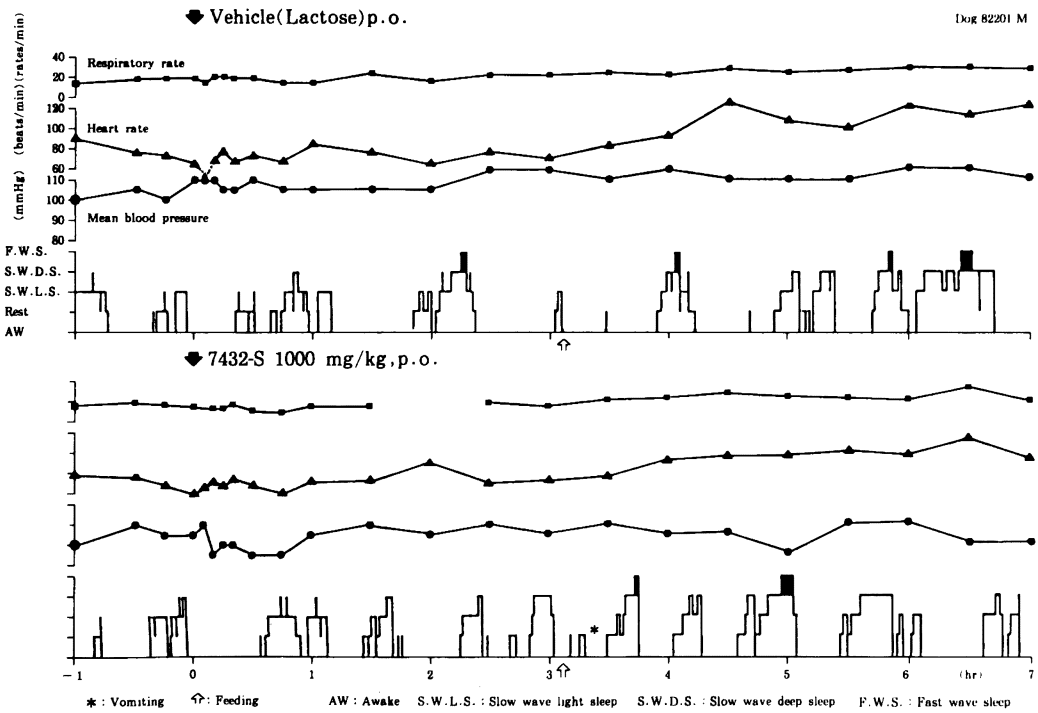


Fig. 4. Effect of 1000 mg/kg of 7432-S on respiratory rate, heart rate, mean blood pressure and electroencephalographic sleep-wakefulness cycles in the conscious dog.

Table 4. Effects of 7432-S and cefaclor on rectal temperature in the rabbit

Compound	Dose mg/kg p.o.	No. of rabbits	Before	Rectal temperature (°C) Mean ± S.E.							
				15	30 min	1	2	3	4	5	6 hr
Vehicle (1% gum arabic)	-	8	38.8 ± 0.15	39.0 ± 0.16	39.0 ± 0.16	39.0 ± 0.17	39.1 ± 0.16	39.3 ± 0.14	39.4 ± 0.13	39.4 ± 0.13	39.4 ± 0.14
7432-S	200	9	38.9 ± 0.15	39.1 ± 0.09	39.1 ± 0.05	39.0 ± 0.08	39.1 ± 0.11	39.2 ± 0.11	39.2 ± 0.12	39.3 ± 0.11	39.3 ± 0.13
	1000	8*	38.8 ± 0.13	38.9 ± 0.13	38.9 ± 0.14	38.8 ± 0.14	38.8 ± 0.13	38.9 ± 0.13	39.0 ± 0.10	39.0 ± 0.11	39.1 ± 0.12
Cefaclor	200	8	39.0 ± 0.17	39.3 ± 0.15	39.2 ± 0.13	39.2 ± 0.12	39.2 ± 0.11	39.3 ± 0.10	39.2 ± 0.10	39.2 ± 0.12	39.4 ± 0.14
	1000	8*	38.3 ± 0.20	38.6 ± 0.23	38.6 ± 0.24	38.6 ± 0.24	38.6 ± 0.27	38.7 ± 0.25	38.8 ± 0.25	38.8 ± 0.18*	38.9 ± 0.18

Each value indicates the mean ± S.E.

* : Significantly different from vehicle control at $P < 0.05$.

: One each of the eight rabbits died at 3 days and 1 day after the administration.

Table 5. Anti-pyrexia effects of 7432-S and cefaclor on *Escherichia coli* antiserum treated rats

Compound	Dose mg/kg p.o.	No. of rats	Rectal temperature (°C) Mean ± S.E.					
			Before	30 min	1	2	3	4 hr
Control	-	6	37.1 ± 0.1	-	37.1 ± 0.0	-	-	37.3 ± 0.1
Vehicle (1% gum arabic)	1ml/100g	6	38.6 ± 0.1	39.2 ± 0.1	39.3 ± 0.1	38.9 ± 0.1	38.6 ± 0.0	38.4 ± 0.1
7432-S	200	6	38.5 ± 0.2	39.4 ± 0.1	39.5 ± 0.0	38.8 ± 0.0	38.8 ± 0.1	38.4 ± 0.1
	1000	6	38.7 ± 0.2	39.3 ± 0.1	39.5 ± 0.1	38.9 ± 0.1	38.7 ± 0.1	38.6 ± 0.1
Cefaclor	200	6	38.3 ± 0.2	39.2 ± 0.2	39.1 ± 0.1	38.9 ± 0.1	38.6 ± 0.1	38.4 ± 0.1
	1000	6	38.4 ± 0.2	39.2 ± 0.1	39.1 ± 0.1	38.6 ± 0.1	38.5 ± 0.1	38.4 ± 0.1

E. coli antiserum (0.5 ml/rat, i.v.) was given 5 hours before oral administration of vehicle, 7432-S or cefaclor.

The control was treated with saline intravenously as a substitute for *E. coli* antiserum.

の緊張が軽度で低下し、4日目に軟便が認められた。

2) イヌ

a) 単回投与：7432-S 400 mg/kg の経口投与では行動に変化は認められなかった。1000 mg/kg では1/3例に投与3時間23分後嘔吐が1回発現した。CCL 400 mg/kg では投与1時間17分～2時間10分後に1～2回、嘔吐が発現した。なお、両薬物のいずれの投与量においても嘔吐発現以外行動に影響はみられなかった (Fig. 2)。

b) 連続投与：7432-S 20 mg/kg × 2/日および200 mg/kg × 2/日では行動に著変はみられなかった。1000 mg/kg × 2/日では2/3例に投薬2日目から軽度の軟便が認められ、このうち1例 (Dog No. 84295) では第1回目投与の24時間後から第4日目投与24時間後まで、他の1例 (Dog No. 84287) では第4日目投与の24時間後にそれぞれ血液の混じった軟便が認められたが投薬中止後正常に回復した。このうちの1例では2日目の2時間後と3日目の4時間後にそれぞれ1回の嘔吐が現れた。なお1日目、3日目および5日目の16時投薬後、イヌをホームケージに帰してからの嘔吐が翌朝確認された。他の1例では2日目の16時投薬後の嘔吐が翌朝確認された。CCL 200 mg/kg × 2/日では2例とも第1日目10時投薬の1時間2分後と1時間21分後にそれぞれ1回ずつ嘔吐が発現した。このうち1例では2日目にも投薬45分後に嘔吐が1回発現した。2例とも4日目と5日目に軽度の軟便が観察された (Fig. 3)。

2. 中枢神経系に及ぼす影響

1) 自発運動量

7432-S 200 mg/kg の経口投与では投与1時間後から30分間のマウス自発運動量に有意の変化は認められなかった。600 mg/kg および1000 mg/kg では最初の10分間の運動量は有意に減少したが、30分間の総運動量には有意の変化が認められなかった。2000 mg/kg では10分後の運動量および30分間の総運動量にそれぞれ有意の減少 (61.3%と66.4%減) が認められた。CCL 200, 2000 mg/kg では自発運動量に著変は認められなかった (Table 2)。

2) 懸垂試験

7432-S 20 mg/kg, 200 mg/kg, 2000 mg/kg およびCCL 20 mg/kg, 200 mg/kg, 2000 mg/kg の各用量はマウスの懸垂試験に影響を及ぼさなかった。

3) 回転棒試験

7432-S 20 mg/kg, 2000 mg/kg およびCCL 20 mg/kg, 2000 mg/kg の各用量はマウスの回転棒試験に影響を及ぼさなかった。

4) 立ち直り反射

7432-S 20 mg/kg, 2000 mg/kg およびCCL 20 mg/kg, 2000 mg/kg の各用量はマウスの立ち直り反射に影響を及ぼさなかった。

5) 鎮痛作用

7432-S 20 mg/kg, 2000 mg/kg およびCCL 20 mg/kg, 2000 mg/kg の各用量ではマウスの酢酸 writhing

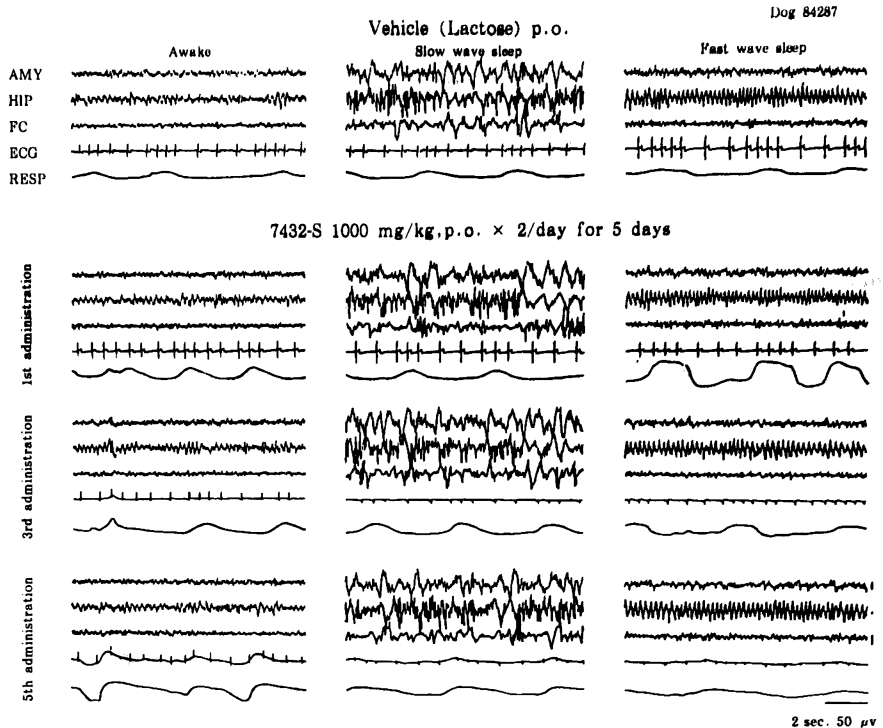


Fig. 5. Polygram before and after 7432-S administration for five consecutive days in the conscious dog.

All patterns were recorded 1 to 4 hours after administration.

AMY : amygdaloid, HIP : hippocampus, FC : frontal cortex,
ECG : electrocardiogram, RESP : respiratory movement.

法およびHAFNER 変法による鎮痛作用は認められなかった。

6) 麻酔増強作用

7432-S 200 mg/kg, 1000 mg/kg ではマウスの麻酔増強作用は認められなかったが, 2000 mg/kg では前処置時間 60 分で 20% の麻酔増強作用が認められた。CCL 200 mg/kg, 1000 mg/kg, 2000 mg/kg では麻酔増強作用は認められなかった (Table 3)。

7) 正常体温に対する作用

a) マウス : 7432-S 500 mg/kg, 1000 mg/kg では体温に影響は認められなかった。2000 mg/kg では投与 1 時間後, 4000 mg/kg では 30 分後, 1 時間後と 2 時間後に有意の体温下降 (0.4~1.2°C) が認められた。また 2000 mg/kg, 4000 mg/kg では投与 5 時間後に有意の体温上昇 (0.4°C) が認められた。CCL 2000 mg/kg, 4000 mg/kg では投与 1 時間後に有意の体温下降 (0.4~0.5°C) が認められた。

b) ウサギ : 7432-S 200 mg/kg, 1000 mg/kg 経口投与では正常体温に有意の変化は認められなかった。なお 7432-S 1000 mg/kg では投与 4~5 日後まではほぼ全例に摂餌量の減少が認められ, 8 例中 1 例は投与 3 日後に死亡した。解剖時には盲腸先端が多少白色気味で, 糞便形成 (便の形) の異常があり, 下痢症状の痕跡, 小腸下部の充血が認められた。CCL 200 mg/kg では正常体温に変化が認められなかったが, 1000 mg/kg では投与 5 時間後に有意の体温下降 (0.6°C) が認められた。また CCL 1000 mg/kg では投与 4~5 日後まで 8 例全例に摂餌量の減少がみられ, 1 例は投与 24 時間後に死亡した。解剖時には下痢症状の痕跡, 著しい盲腸の出血および膨満, 腎臓皮質の灰白化および肝臓の弾力性低下が認められた (Table 4)。

8) 発熱体温に対する作用

7432-S 200 mg/kg, 1000 mg/kg および CCL 200 mg/kg, 1000 mg/kg の経口投与では ECA のラット発

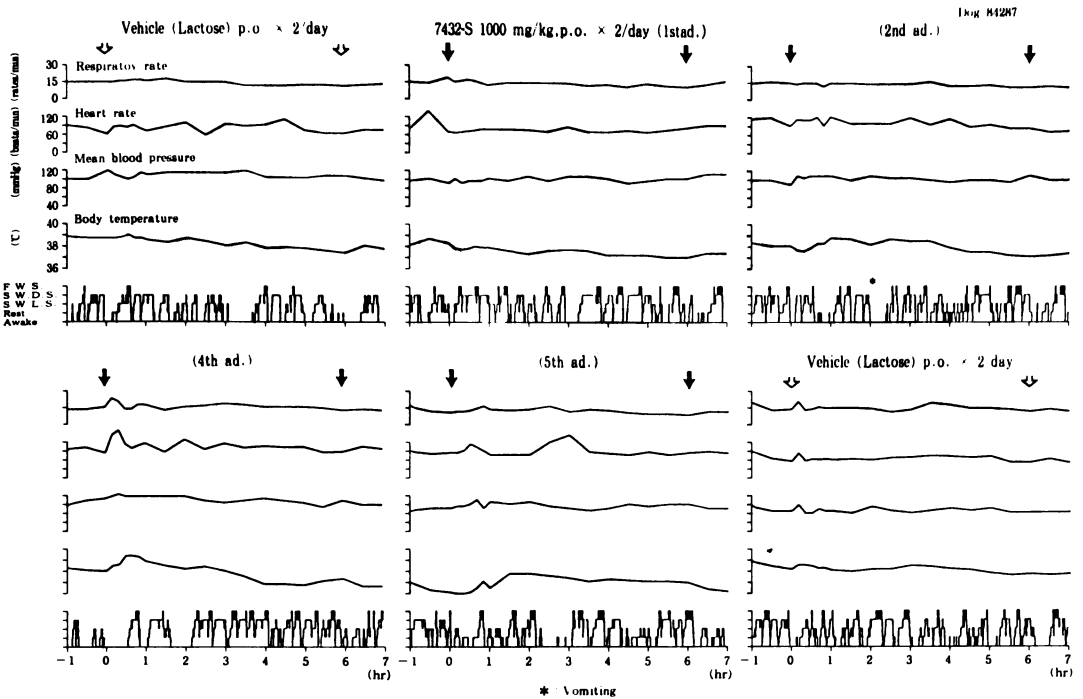


Fig. 6. Schematic representation of polygram after 7432-S administration for five consecutive days in the conscious dog.

熱体温に対してともに影響を及ぼさなかった (Table 5)。

9) けいれん誘発作用

7432-S 200 mg/kg, 2000 mg/kg および CCL 200 mg/kg, 2000 mg/kg の経口投与ではマウスの電撃および pentylenetetrazol に対するけいれん誘発作用はともになかった。

10) 抗けいれん作用

7432-S 200 mg/kg, 2000 mg/kg および CCL 200 mg/kg, 2000 mg/kg の経口投与ではいずれの投与群においてもマウスの抗電撃けいれんおよび抗 pentylenetetrazol けいれん作用は認められなかった。

11) 条件回避反応に対する作用

7432-S および CCL の 2000 mg/kg の経口投与はラットの条件回避反応に対して影響を及ぼさなかった。

12) 脳波に対する作用

a) 単回投与: 7432-S および CCL の 400 mg/kg の経口投与ではイヌの睡眠-覚醒周期および各脳波水準における脳波パターンに変化が認められなかった。7432-S 1000 mg/kg では 3 例中 1 例で投与 2 時間後より覚醒傾向が現れたが、他の 2 例と同様脳波パターンには変化が

認められなかった (Fig. 4)。

b) 連続投与: 7432-S 20 mg/kg, 200 mg/kg, 1000 mg/kg ではイヌの脳波的睡眠図に大きな乱れは認められなかったが、対照に較べ REM 睡眠 (Fast Wave Sleep, FWS) の増加傾向が認められた。この FWS の増加は投薬を中止し lactose を投与しても回復せず、さらに増加する傾向を示す例も認められた。しかし、いずれの投与群においても脳波パターンには本質的な変化はなかった。Fig. 5 は 7432-S 1000 mg/kg を 1 日 2 回 5 日間投与したうち 1 日目、3 日目および 5 日目の各 1 回目投与 (10 時) の脳波パターンで各投与 2 時間後頃のものである。CCL 200 mg/kg では脳波的睡眠図および脳波パターンに著変が認められなかった。

3. 呼吸・循環器系および自律神経系に及ぼす影響

1) 無麻酔イヌの呼吸、血圧および心電図に対する作用

a) 単回投与: 7432-S 400 mg/kg, 1000 mg/kg および CCL 400 mg/kg の経口投与では呼吸、血圧、心電図に著しい影響がみられなかった。

b) 連続投与: 7432-S 20 mg/kg, 200 mg/kg, 1000

Cat 85-213 M

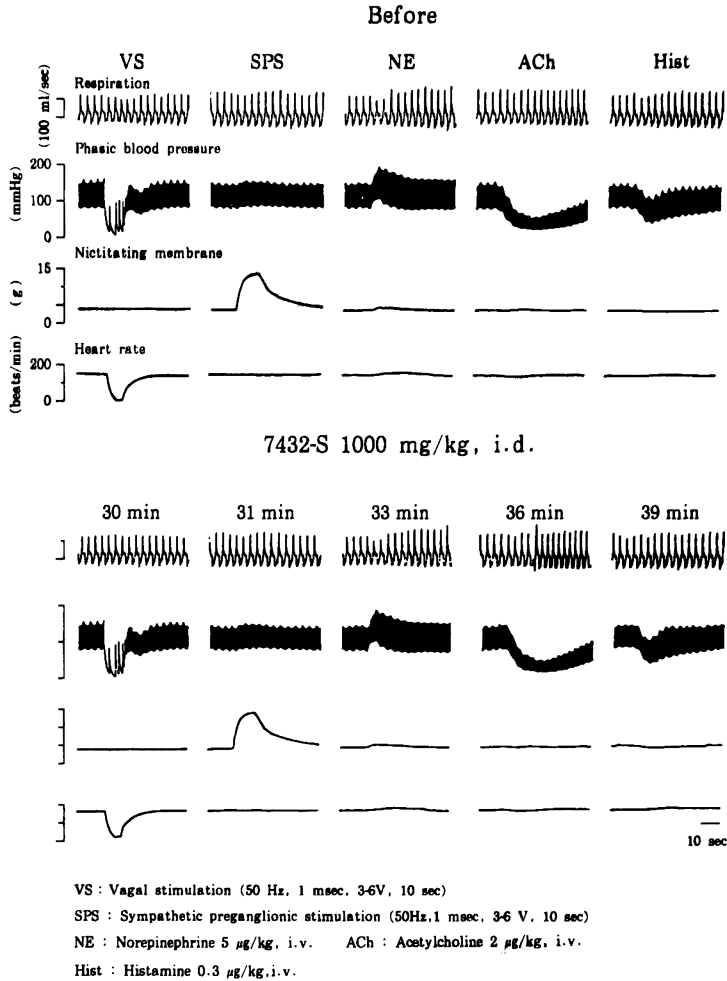


Fig. 7. Effect of 7432-S on the autonomic nervous system in the anesthetized cat.

mg/kg および CCL 200 mg/kg の連続経口投与ではいずれも呼吸数、心拍数、体温および血圧に著変は認められなかった (Fig. 6)。

2) 麻酔ネコの呼吸、血圧および心電図に対する作用

a) 呼吸数および呼吸量: 7432-S 1000 mg/kg および CCL 1000 mg/kg の十二指腸内投与では呼吸数および呼吸量に著明な変化は認められなかった。

b) 血圧および血流量: 7432-S および CCL の 1000 mg/kg では収縮期血圧 (SBP), 拡張期血圧 (DBP), 平均血圧 (MBP) および頸動脈血流量 (CBF) にいずれも著変は認められなかった。

c) 心拍数: 7432-S および CCL 1000 mg/kg では心拍数に著明な変化は認められなかった。

d) 心電図波形: 7432-S および CCL 1000 mg/kg では心電図波形に変化は認められなかった。

3) 自律神経系に対する作用 (Fig. 7)。

a) 迷走神経電気刺激による降圧および徐脈反応に対する作用: 7432-S および CCL 1000 mg/kg はいずれもネコの迷走神経電気刺激による降圧および徐脈反応に対して有意の影響を及ぼさなかった。

b) 交感神経節前線維電気刺激による瞬膜収縮に対する作用: 7432-S および CCL 1000 mg/kg はいずれも

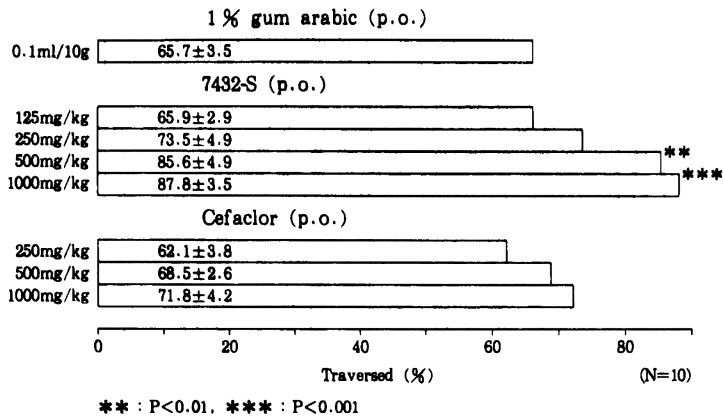


Fig. 8. Effects of 7432-S and cefaclor on the passage of charcoal meal in mouse small intestine.

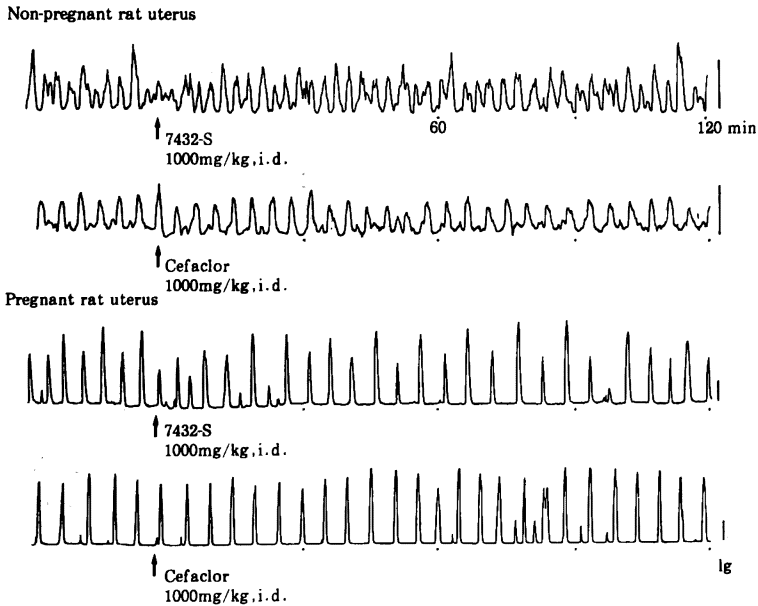


Fig. 9. Effects of 7432-S and cefaclor on spontaneous motility of nonpregnant and pregnant rat uterus in situ.

交感神経節前線維電気刺激による瞬膜収縮に対して影響を及ぼさなかった。

c) 自律神経作動薬による血圧反応に対する作用：7432-S および CCL 1000 mg/kg はいずれも NE 5 μ g/kg の静脈注射による昇圧反応, ACh 2 μ g/kg および Hist 0.3 μ g/kg の静脈注射による降圧反応に対し

て影響を及ぼさなかった。

4) 摘出右心房標本に対する作用

7432-S および CCL は 10^{-4} M の濃度でもモルモットの摘出右心房標本の収縮力ならびに拍動数に著しい影響を及ぼさなかった。

4. 平滑筋系に及ぼす影響

Table 6. Effects of 7432-S and cefaclor on urine volume and urinary electrolytes of 0.45% NaCl-loaded rats

	Control		7432-S(mg/kg, p.o.)		Cefaclor(mg/kg, p.o.)	
	1% gum arabic		250	1000	250	1000
	10	10	10	10	10	10
No. of rats	10	10	10	10	10	10
Body weight(g)	187.0 (14.0)	188.0 (7.0)	189.0 (16.0)	187.0 (15.0)	190.0 (23.0)	
Accumulated urine volume						
1 hr (ml/100g B.W.)	0.0 (0.3)	0.0 (0.7)	0.0 (0.1)	0.0 (0.3)	0.1 (0.5)	
2 hr	1.7 (0.6)	2.0 (0.9)	1.0 (0.9)*	1.3 (1.1)	0.9 (1.0)**	
3 hr	2.2 (0.8)	2.5 (0.8)	1.5 (0.9)*	1.7 (1.2)	1.6 (1.1)*	
4 hr	2.8 (1.3)	3.0 (1.2)	2.3 (1.1)	2.1 (1.0)	1.8 (0.8)**	
5 hr	3.3 (0.8)	3.6 (1.0)	2.9 (0.6)	2.9 (1.0)	2.3 (1.1)**	
Urinary pH	6.1 (0.2)	6.1 (0.1)	6.0 (0.2)	6.0 (0.2)	6.0 (0.1)	
Urinary electrolyte						
Na (μ Eq/100g B.W.)	59.5 (30.4)	57.4 (69.5)	42.1 (60.9)	42.0 (56.2)	23.9 (29.5)*	
K (μ Eq/100g B.W.)	66.6 (31.7)	77.7 (56.1)	57.1 (37.5)	66.9 (25.7)	64.2 (34.2)	
Na/K ratio	1.1 (0.6)	0.8 (0.7)	0.8 (0.6)	0.7 (0.6)	0.4 (0.3)**	
Cl (μ Eq/100g B.W.)	94.0 (73.8)	89.8 (73.0)	82.3 (75.2)	96.0 (70.8)	80.3 (67.1)	
Pi (μ E/100g B.W.)	1396.6 (595.6)	1175.2 (812.7)	1160.0 (626.9)	1547.2 (635.0)	1655.1 (703.2)	
Creatinine (μ g/100g B.W.)	578.8 (137.2)	808.9 (174.9)*	732.4 (167.6)	766.4 (174.3)	699.1 (319.6)	
Osmolality						
(mOsm/kg H ₂ O)	337.0 (118.5)	343.5 (108.0)	404.5 (66.0)	460.5 (87.0)**	519.0 (192.5)**	
(μ Osm/100g B.W.)	974.9 (395.2)	1158.9 (307.5)	1057.1 (377.6)	1223.2 (351.5)	1149.4 (610.2)	

Urine was collected for 5 hours after administration.

Each value represents the median(fourth-spread) of 10 male rats.

*,**: Significantly different from control at $p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively.

Table 7-a). Urine volume and urinary electrolyte excretion of rats with oral administration of 7432-S or cefaclor for five days

Parameter	Vehicle 1% gum arabic	7432-S(mg/kg×2/day, p.o.)			Cefaclor(mg/kg×2/day, p.o.)		
		200	1000	200	1000	200	1000
Body weight (g)	Day-1	212.0 (8.0)	215.0 (19.0)	208.0 (17.0)	213.0 (15.0)	204.0 (24.0)	
	Day-2	219.0 (10.0)	217.0 (18.0)	210.0 (11.0)	210.0 (10.0)	208.0 (24.0)	
	Day-3	218.0 (9.0)	220.0 (17.0)	213.0 (15.0)	212.0 (13.0)	207.0 (22.0)	
	Day-4	219.0 (15.0)	226.0 (16.0)	206.0 (14.0)	212.0 (18.0)	207.0 (25.0)	
	Day-5 a)	221.0 (19.0)	228.0 (20.0)	215.0 (16.0)	215.0 (13.0)	212.0 (18.0)	
Urine volume (ml/100g B.W.)	Day-1	3.8 (1.0)	3.0 (1.0)	2.0 (1.9)	3.4 (1.0)	1.8 (1.0)*	
	Day-2	3.8 (1.4)	2.3 (1.2)	1.0 (1.5)*	3.3 (1.3)	1.3 (2.0)**	
	Day-3	3.9 (1.4)	2.7 (1.3)	0.7 (0.7)**	3.5 (1.2)	1.8 (1.2)*	
	Day-4	3.8 (0.9)	3.0 (0.8)	1.5 (0.9)**	2.9 (1.8)	1.9 (1.0)*	
	Day-5 a)	7.1 (2.2)	5.4 (3.0)	4.1 (1.0)**	5.3 (1.9)	4.9 (2.7)*	
Na (μ Eq/100g B.W.)	Day-1	736.5 (232.3)	563.1 (88.7)	249.5 (319.5)**	538.8 (111.0)	355.1 (126.9)*	
	Day-2	823.9 (125.6)	444.4 (385.9)	21.0 (93.6)**	573.0 (210.2)	88.6 (243.5)**	
	Day-3	790.8 (401.6)	460.2 (207.2)	12.2 (22.4)**	583.3 (153.0)	178.8 (165.8)*	
	Day-4	801.1 (413.6)	579.2 (195.6)	88.2 (171.8)**	554.2 (349.8)	205.9 (140.4)	
	Day-5 a)	521.3 (523.6)	294.9 (82.8)	264.5 (169.4)	455.4 (138.5)	283.8 (58.8)	
K (μ Eq/100g B.W.)	Day-1	1167.9 (197.5)	1132.3 (199.8)	871.6 (636.4)	1159.6 (154.3)	968.7 (263.3)	
	Day-2	1161.5 (163.3)	893.4 (598.2)	100.0 (340.1)**	1079.4 (281.6)	354.6 (767.2)*	
	Day-3	1191.8 (399.6)	1012.9 (172.3)	78.8 (89.6)*	1104.2 (309.7)	726.9 (479.2)	
	Day-4	1166.1 (546.3)	1006.0 (275.1)	380.4 (790.7)	1138.4 (292.4)	782.1 (201.5)	
	Day-5 a)	831.1 (412.0)	605.8 (284.9)	510.0 (301.2)	779.5 (228.8)	617.3 (123.8)	
Na/K ratio	Day-1	0.6 (0.1)	0.5 (0.0)	0.3 (0.2)**	0.5 (0.1)	0.4 (0.1)**	
	Day-2	0.7 (0.1)	0.5 (0.2)	0.2 (0.1)**	0.5 (0.1)	0.3 (0.1)**	
	Day-3	0.7 (0.2)	0.5 (0.1)	0.2 (0.1)**	0.5 (0.1)	0.2 (0.2)**	
	Day-4	0.6 (0.2)	0.5 (0.2)	0.2 (0.0)**	0.5 (0.2)	0.3 (0.1)**	
	Day-5 a)	0.6 (0.2)	0.5 (0.2)	0.5 (0.1)	0.6 (0.1)	0.4 (0.1)	
Cl (μ Eq/100g B.W.)	Day-1	569.2 (184.1)	662.8 (72.0)	430.4 (329.7)	691.0 (125.5)	733.0 (120.8)	
	Day-2	666.3 (116.3)	492.5 (309.5)	238.5 (188.0)*	659.4 (107.7)	468.4 (424.7)	
	Day-3	651.3 (196.5)	541.8 (114.4)	187.9 (217.6)	644.6 (168.7)	563.3 (287.2)	
	Day-4	723.2 (394.9)	606.9 (140.7)	334.5 (290.8)	735.6 (295.9)	647.2 (126.6)	
	Day-5 a)	420.9 (359.6)	340.0 (183.2)	306.0 (278.2)	512.1 (136.0)	532.1 (119.2)	

Urine was collected for 5 hours after administration.

Each value represents the median(fourth-spread) of 8 male rats.

*,: Significantly different from control at $p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively.

a) : On day 5, the PSP test was performed.

Table 7-b). Urine electrolyte excretion, osmolality, pH and PSP excretion of rats with oral administration of 7432-S or cefaclor for five days

Parameter	Vehicle 1% gum arabic	7432-S(mg/kg × 2/day, p.o.)		Cefaclor(mg/kg × 2/day, p.o.)		
		200	1000	200	1000	
Pi (mg/100g B.W.)	Day-1	8.8 (1.0)	7.0 (1.2)	8.0 (3.5)	6.8 (1.7)	7.0 (1.2)
	Day-2	9.1 (2.6)	7.5 (2.9)	7.8 (4.8)	9.1 (2.5)	6.1 (2.0)
	Day-3	10.4 (3.2)	8.7 (2.4)	7.4 (2.6)	8.0 (2.7)	5.7 (3.7)**
	Day-4	8.9 (0.7)	7.6 (2.7)	6.5 (3.2)	8.3 (2.7)	6.1 (1.0)**
	Day-5 a)	7.3 (1.6)	6.7 (2.5)	6.8 (5.5)	6.8 (2.0)	5.4 (1.7)
Creatinine (mg/100g B.W.)	Day-1	4.9 (0.8)	4.4 (0.8)	4.2 (1.9)	4.7 (0.6)	4.1 (0.5)
	Day-2	5.0 (0.8)	4.1 (1.5)	3.1 (2.8)	5.0 (0.8)	3.5 (2.5)
	Day-3	5.1 (0.9)	4.9 (0.4)	2.6 (1.8)	5.2 (0.6)	4.3 (2.2)
	Day-4	5.1 (1.0)	5.1 (0.7)	4.3 (1.7)	5.1 (0.9)	4.6 (1.3)
	Day-5 a)	3.8 (0.9)	3.9 (1.6)	4.6 (1.4)	4.4 (1.0)	4.6 (0.8)
Osmolality (mOsm/kg H ₂ O)	Day-1	1710.0 (375.0)	1987.5 (492.5)	2412.5 (1357.5)	1777.5 (710.0)	2670.0 (1010.0)*
	Day-2	1530.0 (632.5)	2265.0 (437.5)	2777.5 (1907.5)	2000.0 (442.5)	2582.5 (2115.0)*
	Day-3	1747.5 (660.0)	2465.0 (417.5)	2775.0 (1180.0)**	1802.5 (712.5)	2220.0 (867.5)
	Day-4	1890.0 (912.5)	1862.5 (572.5)	2497.5 (535.0)	2270.0 (837.5)	2140.0 (1037.5)
	Day-5 a)	600.0 (390.0)	615.0 (497.5)	842.5 (497.5)	862.5 (482.5)	745.0 (187.5)
Osmolality (mOsm/100g B.W.)	Day-1	6.8 (0.7)	6.0 (0.8)	4.3 (1.8)*	6.0 (0.8)	5.0 (1.3)
	Day-2	6.6 (1.4)	5.2 (2.5)	3.3 (2.2)*	6.6 (2.1)	3.4 (2.4)
	Day-3	7.1 (2.1)	6.2 (1.2)	2.2 (1.7)*	6.6 (1.9)	4.1 (1.7)
	Day-4	7.6 (3.0)	6.2 (1.1)	4.0 (2.4)	6.6 (2.1)	4.1 (0.7)
	Day-5 a)	4.6 (2.8)	3.6 (1.4)	3.6 (1.8)	4.7 (1.8)	3.4 (0.8)
Urine pH	Day-1	6.4 (0.4)	6.3 (0.1)	5.8 (0.4)*	6.3 (0.3)	5.7 (0.3)**
	Day-2	6.4 (0.4)	6.1 (0.3)	5.5 (0.6)**	6.3 (0.3)	5.3 (0.4)**
	Day-3	6.2 (0.3)	6.1 (0.3)	5.4 (0.3)**	6.3 (0.3)	5.4 (0.1)**
	Day-4	6.3 (0.2)	6.2 (0.2)	5.6 (0.3)*	6.2 (0.3)	5.4 (0.3)**
	Day-5 a)	6.8 (0.2)	6.5 (0.3)	6.2 (0.5)*	6.6 (0.5)	5.8 (0.3)**
PSP test on day-5 (% excretion)	15 min	8.8 (6.3)	7.2 (16.1)	14.4 (23.8)	24.0 (21.2)	26.3 (14.0)
	30 min	24.8 (14.8)	32.2 (25.5)	34.3 (15.7)	42.5 (16.9)	47.7 (10.4)*
	60 min	46.7 (25.3)	46.1 (28.1)	58.9 (18.8)	61.9 (15.6)	52.9 (22.8)

Urine was collected for 5 hours after administration.

Each value represents the median (fourth-spread) of 8 male rats.

*, **: Significantly different from control at $p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively.

a): On day 5, the PSP test was performed.

Table 8. Effects of 7432-S and cefaclor on gastric secretion of pylorus-ligated rats

Compound	Dose (mg/kg, i.d.)	No. of rats	Volume (ml/4 hr)	Acid output (μ Eq/4 hr)	pH
1% gum arabic		10	3.15 (1.25)	275.7 (167.4)	1.45 (0.18)
7432-S	40	10	2.80 (0.65)	250.3 (71.7)	1.40 (0.37)
	100	10	2.20 (1.60)	193.2 (150.8)	1.50 (0.27)
	200	10	2.15 (1.20)	164.7 (147.6)	1.50 (1.10)
	1000	10	1.00 (0.40)**	66.0 (64.8)**	2.25 (1.00)*
Cefaclor	40	10	2.75 (0.90)	233.2 (88.6)	1.50 (0.15)
	100	10	2.25 (0.90)	196.8 (93.9)	1.45 (0.10)
	200	10	1.70 (0.95)**	124.2 (99.4)*	1.60 (0.48)
	1000	10	1.25 (0.80)**	96.5 (105.7)**	1.55 (0.88)

Each value represents the median(fourth-spread).

Each drug was given intraduodenally at 0.5 ml/100 g of body weight immediately after pylorus ligation.

Animals were sacrificed 4 hours after drug administration.

*,** : Significantly different from vehicle control at $p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively.

Table 9. Effects of 7432-S-trans-rich-Na and 7432-S-Na on gross behavior of mice

Behavior	Compound Dose(mg/kg) i.v.	Vehicle saline (0.1 ml/10 g)	7432-S-trans-rich-Na			7432-S-Na		
			100	1000	2000	100	1000	2000
Hypoactivity		-	-	±	+	-	±	+
Body tone (↓)		-	-	-	±	-	-	±
Waddling gait		-	-	-	±	-	-	±
Preening (↓)		-	-	-	±	-	-	±
Drowsy-like behavior		-	-	±	+	-	±	+
Hypothermia		-	-	-	±	-	±	+
Writhing		-	-	-	-	-	-	+(1/4)
Weight loss		-	-	-	-	-	-	-

- ; None ± ; Slight + ; Moderate

1) 小腸内炭素末輸送能に対する作用

a) 単回投与 : 7432-S 125 mg/kg, 250 mg/kg の経口投与ではマウス小腸内炭素末輸送能に有意の影響を及ぼさなかったが, 500 mg/kg, 1000 mg/kg ではいずれも炭素末輸送能の約 20% の亢進が認められた。CCL

250 mg/kg, 500 mg/kg, 1000 mg/kg は炭素末輸送能に有意の影響を及ぼさなかった (Fig. 8)。

b) 連続投与 : 7432-S 20 mg/kg, 200 mg/kg, 1000 mg/kg, CCL 20 mg/kg, 200 mg/kg, 1000 mg/kg はいずれもマウスの炭素末輸送能に影響を及ぼさなかつ

Table 10. Effects of 7432-S-trans-rich-Na and 7432-S-Na on rectal temperature in the rabbit

Compound	Dose mg/kg i.v.	No. of rabbits	Rectal temperature (°C) Mean ± S.E.										
			Before	5	15	30 min	1	2	3	4	5	6	7 hr
Vehicle (Saline)	-	7	39.0 ± 0.10	39.0 ± 0.13	39.0 ± 0.13	39.0 ± 0.12	39.1 ± 0.14	39.0 ± 0.10	39.0 ± 0.10	39.0 ± 0.13	39.1 ± 0.10	39.2 ± 0.12	39.2 ± 0.13
7432-S-trans- rich-Na	1000	7	38.6 ± 0.18	38.6 ± 0.16	38.6 ± 0.18	38.9 ± 0.21	39.6 ± 0.25	39.7 ± 0.22	40.1 ± 0.26	39.9 ± 0.23	39.3 ± 0.18	39.1 ± 0.13	39.0 ± 0.11
7432-S-Na	1000	7	38.7 ± 0.25	39.0 ± 0.15	38.9 ± 0.14	39.1 ± 0.12	39.8 ± 0.16	39.9 ± 0.10	39.4 ± 0.24	39.2 ± 0.22	39.1 ± 0.17	39.1 ± 0.16	39.2 ± 0.18

Each value represents the mean ± S.E. of seven rabbits.

* : Significantly different from vehicle control at $p < 0.05$ level by Tukey's multiple comparison procedure.

た。しかし、剖検時には両薬物とも 1000 mg/kg 投与群の全例に小腸の弛緩および盲腸の膨満が顕著に認められた。

2) 生体位胃および回腸運動に対する作用

7432-S および CCL 1000 mg/kg の十二指腸内投与ではいずれもウサギの胃運動に著明な変化が認められなかった。回腸の自動運動は vehicle 投与群と同様投与直後より軽度の亢進傾向を示した。

3) 摘出回腸運動に対する作用

7432-S および CCL はともに 10^{-4} M の高濃度でもウサギ摘出回腸の自動運動に影響が認められなかった。

4) 摘出回腸の各種拘縮による拘縮に対する作用

7432-S および CCL はともに 10^{-4} M の高濃度で ACh, Hist および BaCl_2 によるモルモット摘出回腸の拘縮に対して影響を及ぼさなかった。

5) 生体位子宮運動に対する作用

7432-S および CCL 1000 mg/kg の十二指腸内投与ではラットの非妊娠および妊娠子宮のいずれの自動運動にも影響が認められなかった (Fig. 9)。

6) 摘出子宮運動に対する作用

7432-S および CCL はともに 10^{-4} M の高濃度においてもラット摘出非妊娠および妊娠子宮の自動運動に影響を及ぼさなかった。

5. 神経・筋接合部に及ぼす影響

7432-S および CCL はともに 1000 mg/kg の十二指腸内投与でラットの坐骨神経・筋標本に対して影響を及ぼさなかった。

6. 腎機能に及ぼす影響

1) 0.45% 食塩液負荷ラットの尿量、電解質排泄、

creatinine 排泄、尿浸透圧ならびに pH に対する作用 (Table 6)

a) 尿量 : 7432-S 250 mg/kg では尿量に著変が認められなかったが、1000 mg/kg では 2 時間帯および 3 時間帯の尿量は有意に減少した。CCL 250 mg/kg では尿量に変化は認められなかったが、1000 mg/kg では 2, 3, 4 および 5 時間帯の尿量はいずれにおいても有意に減少した。

b) 尿中電解質 : 7432-S 250 mg/kg, 1000 mg/kg では Na, K, Cl, Pi の排泄量および Na/K 比に影響が認められなかった。一方、CCL では 1000 mg/kg で Na の排泄量の減少および Na/K 比の低下が現れた。

c) 尿中 creatinine : 7432-S 250 mg/kg では、creatinine 排泄量が有意に増加したが、1000 mg/kg および CCL 250 mg/kg, 1000 mg/kg では変化が認められなかった。

d) 尿浸透圧 : 7432-S 250 mg/kg, 1000 mg/kg では尿浸透圧に著変が認められなかったが、CCL 250 mg/kg, 1000 mg/kg では対照群より高い値を示した。しかし、両薬物とも溶質 (浸透圧物質) の尿中への排泄量には変化が認められなかった。

e) 尿 pH : 7432-S および CCL の 250 mg/kg, 1000 mg/kg では pH はいずれも 6.0~6.1 を示し著しい変化は認められなかった。

なお、7432-S および CCL の 62.5 mg/kg, 125 mg/kg の用量ではいずれも腎機能に著変は認められなかった。

2) 連続投与時の尿量、電解質排泄、creatinine 排泄、尿浸透圧ならびに pH に対する作用 (Table 7-a, b)

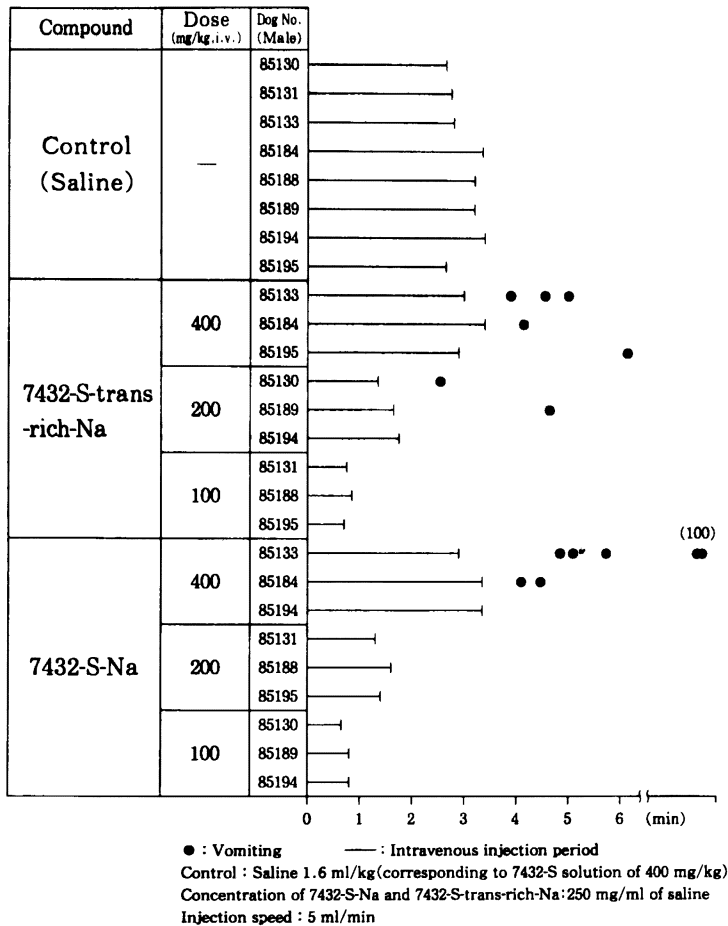


Fig. 10. Time course in appearance of vomiting caused by intravenously administered 7432-S-trans-rich-Na and 7432-S-Na in the beagle dog.

a) 尿量 : 7432-S および CCL の 200 mg/kg ではいずれの投与日においても尿量に変化は認められなかったが, 7432-S 1000 mg/kg では投与 2 日目から 5 日まで, CCL 1000 mg/kg では第 1 日目から第 5 日まで有意に減少した。

b) 尿中電解質 : 7432-S 200 mg/kg では, Na, K, Cl, Pi の排泄量および Na/K 比には全期間を通じて変化が認められなかったが, 1000 mg/kg では投与 1 ~ 4 日目に Na, 投与 2, 3 日目に K, 2 日目に Cl の排泄量が減少し, Na/K 比は 1 ~ 4 日目に低下した。一方, CCL 200 mg/kg でも各パラメーターに変化が認められなかったが, 1000 mg/kg では投与 1 ~ 4 日目の間に

Na, K, Pi の排泄量の減少と Na/K 比の低下が現れた。

c) 尿中 creatinine : 7432-S および CCL の 200 mg/kg, 1000 mg/kg ではともに creatinine の排泄量に変化が認められなかった。

d) 尿浸透圧 : 7432-S および CCL の 200 mg/kg では尿浸透圧に変化は認められなかった。しかし, 7432-S 1000 mg/kg では投与 3 日目, CCL 1000 mg/kg では投与 1 日目および 2 日目に尿量の減少に対応して尿浸透圧は対照群より高値を示した。また, 7432-S 1000 mg/kg では溶質 (浸透圧物質) の尿中への排泄量は投与 1 日目から 3 日にかけて減少した。

e) 尿 pH : 7432-S および CCL の 250 mg/kg では

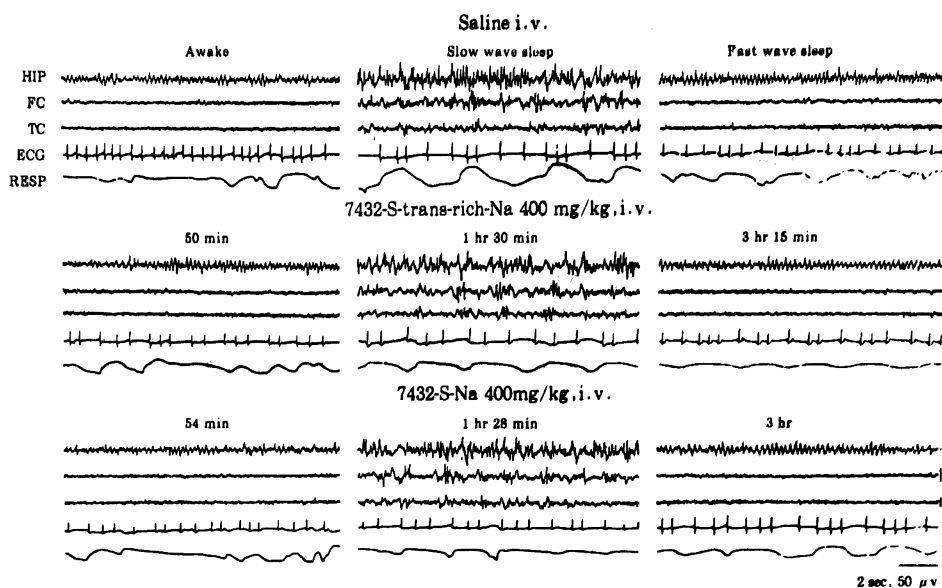


Fig. 11. Polygram before and after intravenously administered 7432-S-trans-rich-Na and 7432-S-Na.

HIP : hippocampus, FC : frontal cortex,
TC : temporal cortex, ECG : electrocardiogram,
RESP : respiratory movement.

尿 pH 値は変化しなかったが、7432-S および CCL の 1000 mg/kg では投与 1 日目から 5 日目まで対照群より低い値を示した。

f) PSP 排泄試験 : 7432-S 200 mg/kg, 1000 mg/kg および CCL 200 mg/kg の 5 日間連続投与では PSP 排泄値に変化は認められなかった。しかし CCL 1000 mg/kg では PSP 排泄の 30 分値に増加が認められた。なお 7432-S および CCL 200 mg/kg, 1000 mg/kg の 1 日 2 回 5 日間の連続投与ではいずれも投与 2 日目から 5 日目まで軟便が認められ、その程度は両薬物とも 200 mg/kg 投与群より 1000 mg/kg 投与群の方が著明であった。投与最終日に行なった剖検の結果、7432-S および CCL はいずれの投与群においても腎重量および胸腺重量に有意の変化は認められなかったが、盲腸の膨満が認められた。その程度は 200 mg/kg 投与群よりも 1000 mg/kg 投与群においてより著明であった。

7. その他の薬理作用

1) 胃液分泌に対する作用

7432-S 40 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg では胃液分泌量、総酸排出量および胃液 pH に変化は認められなかった。1000 mg/kg では胃液分泌量は減少し pH は

高い値を示した。CCL 40 mg/kg, 100 mg/kg では胃液分泌量、総酸排出量および pH に変化が認められなかった。200 mg/kg, 1000 mg/kg では胃液分泌量および総酸排出量は減少したが pH の著しい変化は認められなかった (Table 8)

2) 血糖におよぼす影響

7432-S 200 mg/kg, 1000 mg/kg および CCL 1000 mg/kg の投与ではいずれも血糖値に有意の変化は認められなかった。

B. 7432-S-trans-rich-Na の一般薬理作用

1. 一般症状の観察

1) マウス

7432-S-trans-rich-Na 100 mg/kg の静脈注射では行動に著変は認められなかった。1000 mg/kg では投与直後から数分間軽度の自発運動の減少と傾眠が観察された以外、行動に著変は認められなかった。2000 mg/kg では投与直後から中等度の自発運動の減少、傾眠が数分間認められ、その後軀幹の緊張低下、歩行異常、洗顔行動の減少および低体温が軽度認められたが、投与 2~3 時間後には回復傾向を示した (Table 9)。

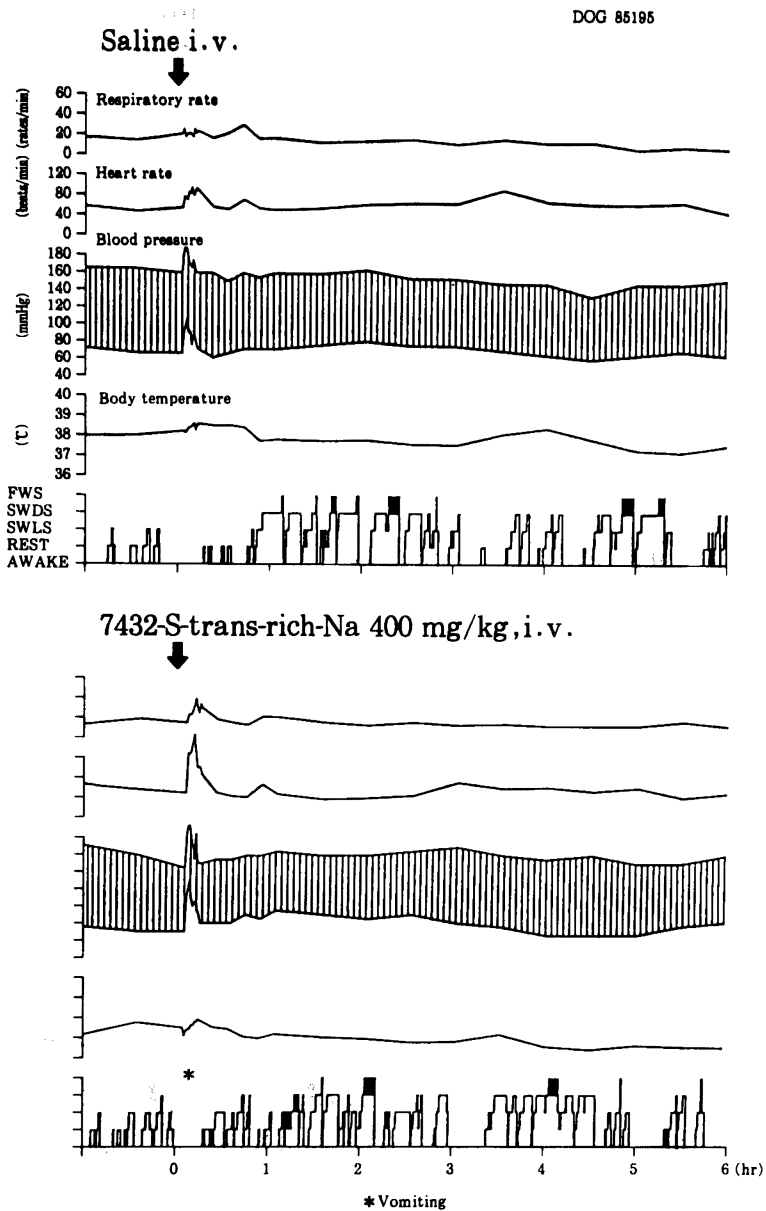


Fig. 12. Changes of respiratory rate, heart rate, blood pressure, body temperature and electroencephalographic sleep-wakefulness cycles caused by intravenously administered 7432-S-trans-rich-Na at 400 mg/kg in a beagle dog.

7432-S-Na 100 mg/kg では行動に著変は認められなかった。1000 mg/kg, 2000 mg/kg では 7432-S-trans-rich-Na と質的にはほぼ同様の行動変化が現れたが、その程度は 7432-S-trans-rich-Na よりも僅か

に強く、4 例中 1 例に苦悶様症状 (writhing) が認められたが、投与 5 分後より消失した。

なお、両薬物投与 24 時間後の行動には全く異常は認められなかった (Table 9)。

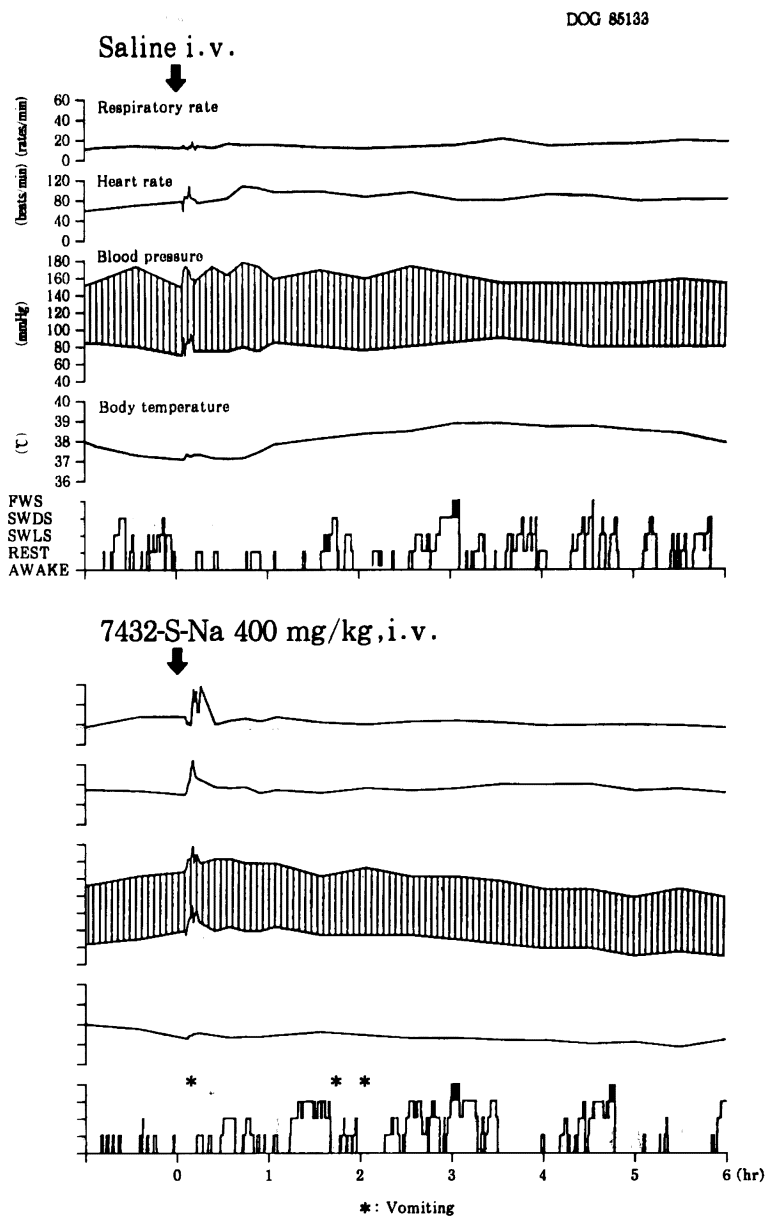


Fig. 13. Changes of respiratory rate, heart rate, blood pressure, body temperature and electroencephalographic sleep-wakefulness cycles caused by intravenously administered 7432-S-Na at 400 mg/kg in a beagle dog.

2) イヌ

7432-S-trans-rich-Na 400 mg/kg の投与では静脈注射開始から4～6分経過後に嘔吐が全例で1～3回発現した。200 mg/kg では2/3例に嘔吐の発現が認め

られたが、100 mg/kg では嘔吐の発現は全く認められなかった (Fig. 10)。7432-S-Na 100 mg/kg, 200 mg/kg では嘔吐の発現は認められなかったが、200 mg/kg の静脈注射中あるいは注射終了後に舌なめずりが認めら

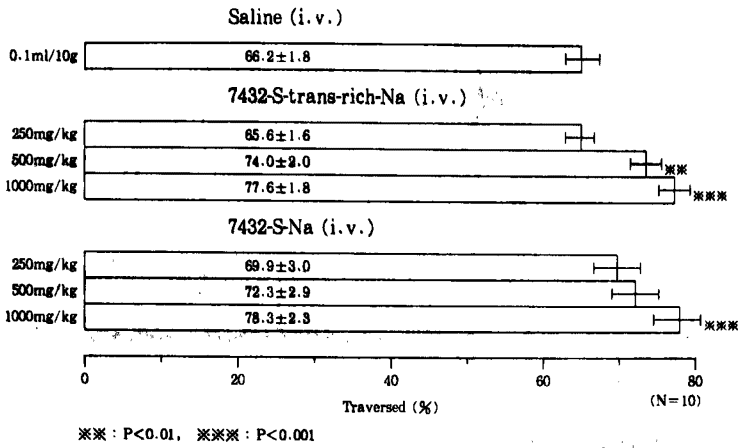


Fig. 14. Effects of 7432-S-trans-rich-Na and 7432-S-Na on the passage of charcoal meal through mouse small intestine.

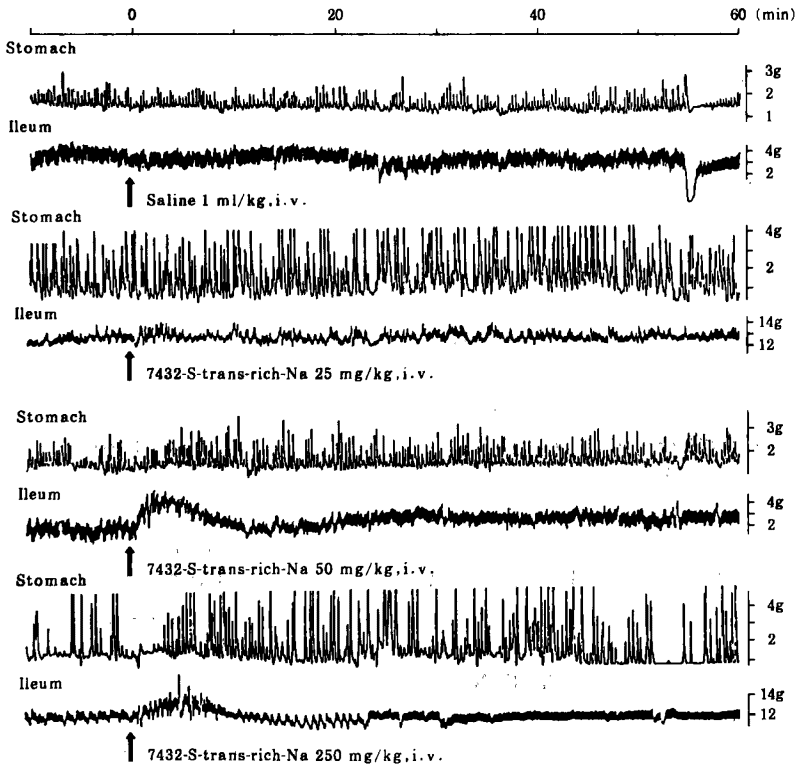


Fig. 15. Effect of 7432-S-trans-rich-Na on spontaneous motility of stomach and ileum in the anesthetized rabbit.

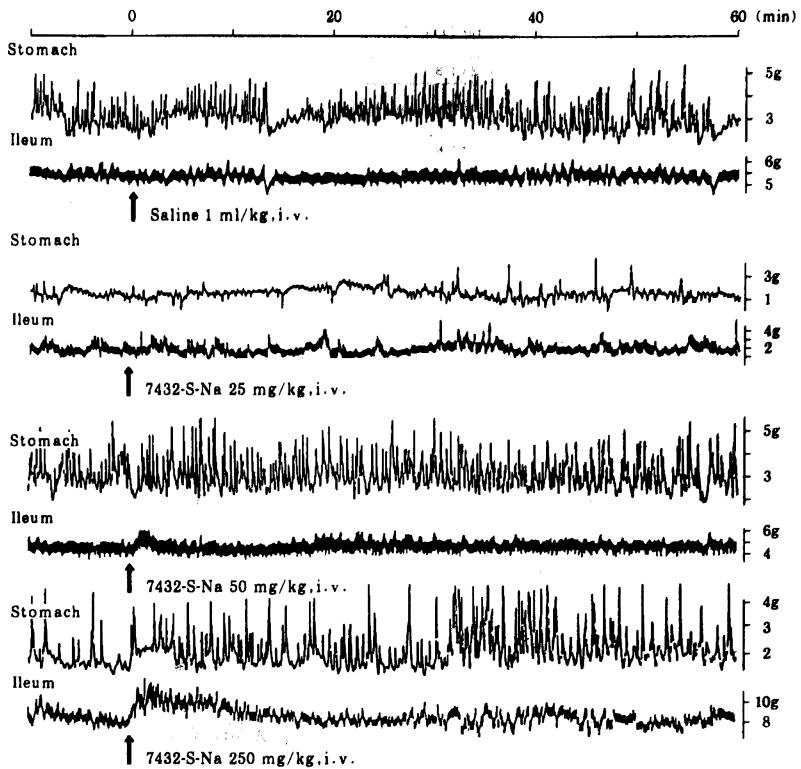


Fig. 16. Effect of 7432-S-Na on spontaneous motility of stomach and ileum in the anesthetized rabbit.

れた。400 mg/kg では 2/3 例に投与後 6 分以内に 2～3 回の嘔吐発現が認められ、この内 1 例では 1 時間 40 分後にさらに 2 回の嘔吐が発現した (Fig. 10)。

なお、両化合物はいずれの投与量においても嘔吐と舌なめずり以外に行動に影響がみられなかった。

2. 中枢神経系に及ぼす影響

1) 懸垂試験

7432-S-trans-rich-Na および 7432-S-Na の 1000 mg/kg, 2000 mg/kg の各用量は懸垂試験に影響を及ぼさなかった。

2) 回転棒試験

7432-S-trans-rich-Na および 7432-S-Na の 2000 mg/kg は回転棒試験に影響を及ぼさなかった。

3) 立ち直り反射

7432-S-trans-rich-Na および 7432-S-Na の 1000 mg/kg, 2000 mg/kg の各用量では立ち直り反射に対する影響が認められなかった。

4) ウサギ正常体温に対する作用

7432-S-trans-rich-Na 1000 mg/kg では投与 2～4 時間後に有意の体温上昇 (0.7～1.1°C) が認められたが、5 時間以降には回復傾向に向かった。7432-S-Na 1000 mg/kg では投与 1～2 時間後に体温上昇 (0.7°C～0.9°C) がみられたが、投与 3 時間以降には回復した (Table 10)。

5) けいれん誘発作用

7432-S-trans-rich-Na および 7432-S-Na 2000 mg/kg の静脈注射では電撃および pentylenetetrazol に対するけいれん誘発作用はともに認められなかった。

6) 抗けいれん作用

7432-S-trans-rich-Na および 7432-S-Na 2000 mg/kg の静脈注射ではともに抗電撃けいれんおよび抗 pentylenetetrazol けいれん作用は認められなかった。

7) イヌの脳波に対する作用

7432-S-trans-rich-Na および 7432-S-Na の 100 mg/kg, 200 mg/kg の静脈注射ではともに睡眠-覚醒周期および各脳波水準における脳波パターンに変化が認め

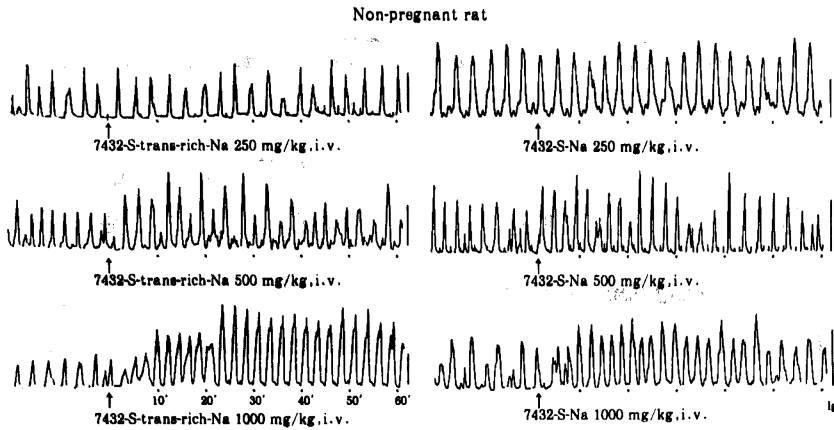


Fig. 17. Effects of 7432-S-trans-rich-Na and 7432-S-Na on spontaneous motility of nonpregnant rat uterus in situ.

られなかった。7432-S-trans-rich-Na 400 mg/kg では1/3例に、7432-S-Na 400 mg/kg では2/3例に徐波深睡眠(SWDS)期およびFWS期の減少傾向が認められたが、いずれも脳波パターンには変化が認められなかった(Fig. 11)。

3. 呼吸・循環器系に及ぼす影響

無麻酔イヌの呼吸、心拍数、血圧および体温に対する作用

1) 呼吸数: 7432-S-trans-rich-Na 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg および 7432-S-Na 400 mg/kg の静脈注射では嘔吐の発現に対応して一過性に呼吸数が軽度増加したが、その時以外はいずれも6時間の記録中10~25 rates/分のほぼ安定した値を示した。

2) 心拍数: 7432-S-trans-rich-Na および 7432-S-Na の 100 mg/kg では心拍数に著変は認められなかった。両化合物とも 200 mg/kg 以上の用量で舌なめずりまたは嘔吐の発現に対応して一過性に心拍数が増加する例が認められた。しかし、その後はいずれも心拍数は50~80 beats/分のほぼ安定した値を示した。

3) 血圧: 7432-S-trans-rich-Na および 7432-S-Na 100 mg/kg では血圧に著変は認められなかった。両化合物とも 200 mg/kg 以上の用量では舌なめずりや嘔吐の発現した例でそれらの行動に対応して収縮期および拡張期血圧が一過性に上昇した以外はほぼ安定した収縮期血圧および拡張期血圧を示した。

4) 体温: 7432-S-trans-rich-Na および 7432-S-Na の 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg を投与すると睡眠-覚醒周期の変化あるいは嘔吐の発現に伴い体温

の上昇または下降する例がみられたが、薬効を示唆するような持続的な体温変化は認められなかった(Fig. 12, 13)。

4. 平滑筋系に及ぼす影響

1) マウス小腸内炭素末輸送能に対する作用

7432-S-trans-rich-Na 250 mg/kg の静脈注射は炭素末輸送能に有意の影響を及ぼさなかったが、500 mg/kg, 1000 mg/kg ではいずれも炭素末輸送能の亢進が認められた。7432-S-Na 250 mg/kg, 500 mg/kg では炭素末輸送能に有意の影響はなかったが、1000 mg/kg では炭素末輸送能の亢進が認められた(Fig. 14)。

2) ウサギの生体位胃および回腸運動に対する作用

7432-S-trans-rich-Na 25 mg/kg, 50 mg/kg の静脈注射では1/4例および2/4例にそれぞれ投与直後より数分間体動を伴った回腸運動の一過性の緊張上昇が認められたが、胃運動には変化が認められなかった。250 mg/kg では全例(4例)に回腸運動の一過性の緊張上昇が現れ、胃の収縮頻度の軽度の増加が2/4例に認められた。なお5 mg/kg (2.5%溶液)では注射時の体動はなく胃および回腸運動に変化は認められなかった(Fig. 15)。

7432-S-Na 25 mg/kg では胃および回腸運動に変化は認められなかった。50 mg/kg では1/4例に投与直後より数分間体動に伴って回腸運動の一過性の緊張上昇が認められたが、胃運動には変化がなかった。250 mg/kg では全例(4例)に回腸運動の一過性の緊張上昇と3/4例に胃の収縮頻度増加が認められた(Fig. 16)。

3) ラットの生体位子宮運動に対する作用

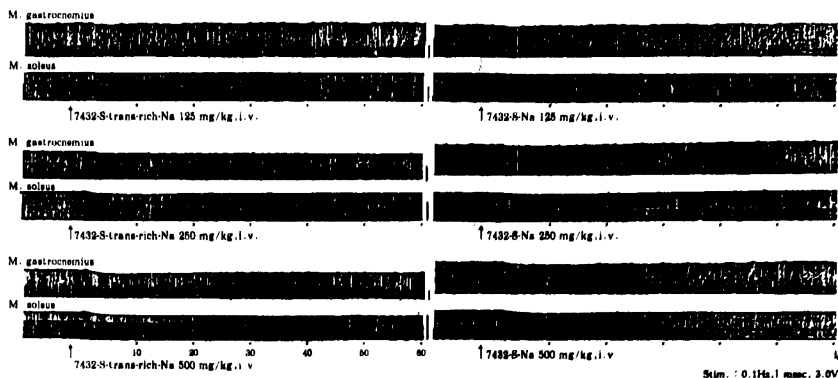


Fig. 18. Effects of 7432-S-trans-rich-Na and 7432-S-Na on the contraction of the gastrocnemius and soleus muscle caused by electrical stimulation of the sciatic nerve in the anesthetized rat.

a) 非妊娠子宮: 7432-S-trans-rich-Na 250 mg/kg 静脈注射は自動運動に影響を及ぼさなかった。500 mg/kg では 3/6 例に、1000 mg/kg では全例 (6 例) に投与 4~8 分後頃より自動運動の振幅増加が認められた。7432-S-Na 250 mg/kg は自動運動に影響を及ぼさなかった。500 mg/kg では 3/7 例に投与 7~10 分後頃より軽度の振幅増加が認められ 60 分以内に回復した。1000 mg/kg では 5/6 例に投与 5~10 分後頃より振幅増加が認められた。しかし両化合物とも収縮頻度には殆んど影響がなかった (Fig. 17)。

b) 妊娠子宮: 7432-S-trans-rich-Na 250 mg/kg では自動運動に影響がなかった。500 mg/kg では 4/6 例に軽度の振幅増加が認められ、60 分以内に回復した。1000 mg/kg では 4/6 例に投与 6~10 分後頃より振幅増加が現れ、ほぼ 60 分以内に回復した。7432-S-Na 250 mg/kg は自動運動に影響を及ぼさなかった。500 mg/kg では 3/6 例に軽度の振幅増加が認められたが 60 分以内に回復した。1000 mg/kg では投与 4~7 分後頃より振幅増加が現れ、60 分後にはほぼ回復した。なお両化合物とも収縮頻度には殆んど影響を及ぼさなかった。

5. 神経・筋接合部に及ぼす影響

7432-S-trans-rich-Na 125 mg/kg の静脈注射は坐骨神経・筋標本に影響を及ぼさなかった。250 mg/kg では 3/5 例に、500 mg/kg では 5 例全例に腓腹筋およびヒラメ筋の収縮の振幅低下が軽度認められた。7432-S-Na 125 mg/kg では坐骨神経・筋標本に影響がなかったが、250 mg/kg では 1/5 例に、500 mg/kg では 5 例全例に 7432-S-trans-rich-Na と同程度の

振幅低下が腓腹筋およびヒラメ筋に認められた (Fig. 18)。

6. 腎機能に及ぼす影響

0.45% 食塩液負荷ラットの尿量、電解質排泄、creatinine 排泄、尿浸透圧および pH に対する作用を Table 11 に示した。

1) 尿量: 7432-S-trans-rich-Na 250 mg/kg, 500 mg/kg の静脈注射では尿量に変化が認められなかったが、1000 mg/kg では 2~5 の各時間帯で尿量が有意に減少した。一方、7432-S-Na 250 mg/kg では 2 時間帯で尿量が有意に減少し、500 mg/kg, 1000 mg/kg では投与 5 時間後まですべての時間帯で尿量が有意に減少した。両化合物の同一用量で比較を行なうと、7432-S-trans-rich-Na 500 mg/kg 投与群の尿量は 3~5 時間帯においてのみ 7432-S-Na 投与群のそれより有意に多かった。しかし生理食塩液投与群との間には差がなかった。

2) 尿中電解質の排泄: 7432-S-trans-rich-Na では 250 mg/kg で K, 500 mg/kg で Na, K の排泄量および Na/K 比の増加、1000 mg/kg でさらに Pi の排泄量の増加を惹起した。一方、7432-S-Na では 250 mg/kg で K の排泄量の増加、500 mg/kg で K, Pi の排泄量の増加および Cl の排泄量と Na/K 比の減少、1000 mg/kg で Na, K 排泄量の増加と Cl 排泄量の減少を示した。なお、各電解質排泄量を両化合物の同一用量間で比較を行なうと、7432-S-trans-rich-Na 250~1000 mg/kg による K 排泄量および 500 mg/kg, 1000 mg/kg による Na, Cl の排泄量と Na/K 比は 7432-S-Na のそれよりそれぞれ有意に低値または高値を示した。

Table 11. Effects of 7432-S-trans-rich-Na and 7432-S-Na on urine volume and urinary electrolytes of 0.45% NaCl-loaded rats

Parameter	Saline 2 ml/kg, i.v.	7432-S-trans-rich-Na(mg/kg, i.v.)			7432-S-Na(mg/kg, i.v.)		
		250	500	1000	250	500	1000
Urine volume 1 hr(ml/100g B.W.)	1.13±0.17	1.12±0.16	1.16±0.11	0.92±0.13	0.64±0.13	0.62±0.12	0.36±0.06 ⁺⁺
2 hr	2.30±0.11	1.96±0.11	1.94±0.10	1.52±0.11 ⁺⁺	1.67±0.12 ⁺⁺	1.33±0.17 ⁺⁺	1.15±0.16 ⁻
3 hr	2.56±0.13	2.29±0.08	2.26±0.11*	1.67±0.14 ⁺⁺	2.20±0.14	1.73±0.12 ⁺⁺	1.35±0.11 ⁺⁺
4 hr	2.82±0.11	2.78±0.12	2.77±0.11**	2.06±0.10 ⁺⁺	2.36±0.13	2.06±0.15 ⁺⁺	1.72±0.15 ⁺⁺
5 hr	3.43±0.10	3.11±0.14	3.42±0.12*	2.74±0.17 ⁺⁺	3.06±0.13	2.75±0.12 ⁺⁺	2.48±0.17 ⁺⁺
Urine Na(μ Eq/100g B.W.)	106.3±7.7	146.5±14.8	246.6±15.0 ^{***}	312.3±26.7 ^{***}	124.2±10.9	140.3±11.9	232.1±18.5 ⁻
K(μ Eq/100g B.W.)	83.9±4.7	115.5±6.2 ^{**}	130.3±5.9 ^{***}	153.6±8.3 ^{***}	149.0±5.3 ⁻	188.2±5.9 ⁺⁺	207.0±9.7 ⁺⁺
Na/K ratio	1.30±0.09	1.27±0.11	1.94±0.17 ^{***}	2.15±0.18 ^{***}	0.83±0.07	0.73±0.05 ⁻	1.13±0.09
Cl(μ Eq/100g B.W.)	130.8±7.3	111.1±14.0	149.7±15.2 ^{**}	126.8±21.1	103.6±10.9	66.8±12.2 ⁺	73.1±16.9 ⁻
Pi(mg/100g B.W.)	1.55±0.09	1.73±0.12	1.85±0.19	2.18±0.22 ⁺	1.95±0.10	2.23±0.16 ⁺	1.92±0.12
Urine Creatinine(mg/100g B.W.)	0.59±0.02	1.39±0.06 ⁺⁺	1.91±0.07 ⁺⁺	2.69±0.11 ⁺⁺	1.33±0.07 ⁺⁺	1.91±0.07 ⁺⁺	2.62±0.11 ⁺⁺
Urine Osmolality(μ Osm/100g B.W.)	1094.5±38.4	1161.2±68.5	1333.0±53.4	1433.6±104.4 ⁺⁺	1326.5±59.4	1391.8±57.0 ⁺	1422.0±69.4 ⁺⁺
Osmolality(mOsm/kg H ₂ O)	320.2±12.2	372.9±13.9	390.5±11.9 ^{**}	528.4±24.8 ⁺⁺	437.4±20.5 ⁺⁺	509.5±21.8 ⁺⁺	585.0±25.3 ⁺⁺
Urine pH	6.07±0.05	5.64±0.03 ⁺⁺	5.66±0.06 ^{***}	5.48±0.03 ⁺⁺	5.64±0.06 ⁺⁺	5.42±0.02 ⁺⁺	5.50±0.05 ⁺⁺

Urine was collected for five hours after administration.

Each value indicates the mean±S.E. of ten male rats.

+, **, *** : Significantly different from saline control at p<0.05 and p<0.01, respectively.

*, **, *** : Significantly different from corresponding dose group of 7432-S-Na at p<0.05 and p<0.01, respectively.

3) 尿中 creatinine : 両化合物とも 250~1000 mg/kg で creatinine の排泄量は有意に増加した。しかし両化合物間には差はなかった。

4) 浸透圧 : 7432-S-trans-rich-Na 1000 mg/kg および 7432-S-Na 250~1000 mg/kg で浸透圧は有意の高値を示した。両化合物の同一用量 500 mg/kg で比較すると 7432-S-trans-rich-Na 群の浸透圧は 7432-S-Na 群のそれより低かった。しかし生理食塩液投与群との間には差がなかった。

5) 尿 pH : 両化合物とも 250~1000 mg/kg で尿 pH は食塩液投与群より有意に低かった。

なお、尿の色調は、両化合物とも 250~1000 mg/kg で用量依存的に濃い黄色を呈しており、さらに混濁が認められた。その程度は 7432-S-Na 群の方がより著明であった。

IV. 考 察

1. 7432-S の一般薬理作用

Cephem 系抗生物質をヒトに投与した場合の副作用のうち中枢神経性のものとしては神経症状(けいれんなど)、非特異的神経症状(頭痛、全身倦怠感など)および精神毒性(paranoid toxic reaction)などが知られており、末梢性の副作用としては皮膚の発赤、蕁麻疹などのアレルギー反応、下痢などの腹部症状、血液像や肝機能の変化などが知られている^{18, 19)}。すなわち今回対照薬として用いた CCL では少数例ではあるが、消化管障害、皮膚のアレルギー反応、肝機能の異常などの記載があるが²⁰⁾、すでに報告したように動物実験では重篤な一般薬理作用はない²¹⁾。

7432-S はマウスによる中枢作用解析において 600 mg/kg を単回投与した場合自発運動量の減少、2000 mg/kg では軽度の麻酔増強作用が認められた。さらに 2000 mg/kg から 4000 mg/kg では、投与 1 時間後頃まで、毛づくろい、臭い嗅ぎ行動を主とする活動性の軽度の増加がみられたが、1 時間以降は、逆に上記症状は消失し、自発運動の減少、環境変化および接触刺激に対する反応性の低下などが現れ鎮静的になった。また軽度の体温下降作用および軟便が認められた。すなわち、7432-S は大量投与時に中枢神経系に対して抑制的に作用する可能性のあることが示唆された。しかし、ウサギの正常体温およびラットの発熱体温には影響がなかった。また、イヌに 7432-S 1000 mg/kg を経口投与しても嘔吐以外に行動に著変は現れず、脳波学的解析でも脳波パタンそのものには影響がなく、睡眠-覚醒周期でのみ、1/3 例で覚醒傾向が現れたに過ぎない。本作用は、マウスで認められた中枢神経抑制作用と矛盾するほど著

しい作用ではないことから、7432-S の作用には多少の種差はあるとしても、大量投与時には中枢神経抑制作用を有していることがうかがわれる。なお、マウスに 7432-S 2000 mg/kg を投与すると、1/4 例に軽度の頸幹緊張の低下が現れたが、本作用には用量依存性がなく、また懸垂試験、回転棒試験、立ち直り反射および、ラットの神経・筋接合部には全く影響がなかったことから、7432-S の体性機能に対する作用はないものと認定された。その他 7432-S は 2000 mg/kg までけいれん誘発作用ならびにけいれん作用もなく、イヌの脳液にも影響がなかったので、一部の epileptogenic な cephalosporins (7-aminocephalosporanic acid の 3 および 7 位に heterocyclic ring を有する cefazolin など^{21, 22, 23)}) のようなけいれん誘発の怖れはないものと思われる。なお前述の実験中、ウサギに 7432-S および CCL を投与した際少数例(1/8 例)ではあるが投与 1~3 日後に死亡例が観察された。Cephalosporin 系抗生物質や^{24, 25, 26)} penicillin 系抗生物質²⁷⁾ を齧歯類に投与した際共通にみられる副作用として盲腸の拡張や下痢症状が知られているので、今回の死因はおそらく 7432-S や CCL による腸内細菌叢の変化に基づく自家中毒によるものと考えられる。次にイヌに 7432-S 400 mg/kg, 1000 mg/kg を単回投与した時の唯一の行動変化は嘔吐の発現であった。その作用強度は CCL の約 1/2.5 と軽度ではあるが臨床的には他の cephalosporin 系抗生物質と同質の悪心や嘔吐のおこり得る可能性が示唆された。なお 7432-S は CCL と同様に鎮痛作用、条件反応に対して全く影響を及ぼさなかった。以上のように 7432-S の中枢神経系に及ぼす影響は CCL とほぼ同程度か幾分弱いことが明らかにされたので中枢神経系に対して特に重篤な副作用を有さない薬物と推定された。

7432-S は CCL と同様に無麻酔イヌおよび麻酔ネコの呼吸・循環器系の各パラメーターならびにモルモット摘出右心房、さらに麻酔ネコの自律神経系に対して高用量まで作用はなかった。

平滑筋系に対する作用として 7432-S はウサギの生体胃・回腸運動、摘出回腸の自動運動、モルモット摘出回腸における各拘縮による拘縮作用およびラット子宮自動運動に影響を及ぼさなかったが、マウス小腸内の炭素末輸送能を亢進させ、ウサギ生体位回腸運動の軽度の亢進を招来した。本作用はマウスやイヌでみられた軟便と相関があるのかも知れないが、臨床用量に比べると極めて高い用量下で発生したもので、またいずれも CCL と同様軽度のものであった。

7432-S のラットの腎機能に対する作用解析では尿量

は1000 mg/kgで軽度に減少し、creatinineの尿中排泄は増加した。creatinineは糸球体濾過値を示す指標であるが、 β -lactam環の7位のmethoxy基をもっているcephalosporinsではcreatinine定量時のJAFFÉ反応に影響を及ぼすためせかけのcreatinine上昇のあることが報告されている^{28, 29)}。7432-Sもmethoxy基をもっているためそれ自体で呈色するので、1000 mg/kgで認められたcreatinine値の増大には非特異的発色が関与しているものと思われる。したがって、7432-Sはcreatinine排泄すなわち糸球体濾過に対して著しい影響はないものと考えられる。

7432-S 1000 mg/kgの投与によりラットの胃液分泌量と総酸排出量の低下がみられた。胃液分泌は神経性ならびに体液性因子により複雑な調節を受けているもの一般にhistamine, gastrin およびAChにより促進され、かつ各拮抗薬で抑制される³⁰⁾。モルモットの摘出回腸を用いて各種agonistに対する抗拘縮作用を調べた際、7432-Sには抗histamine作用、抗ACh作用が認められなかったことから、7432-Sによる胃液分泌の抑制は少なくともこれらの機序を介したものではないように思われる。

次に7432-Sを1日2回5日間連続投与を行ない主な試験項目について解析を行なった。すなわち7432-S 1000 mg/kgの連続投与では、マウスで軟便、イヌでは嘔吐の発現、軟便と少数例に血便がみられ、ラットでは尿量および尿中電解質の排泄量の減少と浸透圧の上昇が認められたが単回投与時と比べて特に一般薬理作用の増悪はなかった。なお、7432-Sの単回投与時にみられたマウス小腸の炭素末輸送能の亢進作用は連続投与時には消失し、本作用には耐性がみられた。

2. 7432-S代謝物の一般薬理作用

経口投与した7432-Sは24時間尿中に未変化体のまま約70%が排泄されるが、一部(投与量の約8.5%)は体内で7432-S-transに代謝される。しかし7432-S-transは経口投与しても殆んど吸収されないためNa塩(7432-S-trans-rich-Na)として静脈内投与し一般薬理作用を調べ、母化合物のNa塩(7432-S-Na)と比較を行なった。

すなわち、マウスに7432-S-trans-rich-Na 1000 mg/kg以上を静脈注射すると、7432-S-Naとほぼ同質同程度に自発運動は軽度に減少し、傾眠的になった。一方、イヌに7432-S-trans-rich-Na 200, 400 mg/kgを静脈注射するとそれぞれ2/3例および3/3例で嘔吐が発現し、本嘔吐作用は7432-S-Naより約2倍強いと推定された。また7432-S-trans-rich-Naお

よび7432-S-Na 400 mg/kgではそれぞれ1/3例および2/3例に徐波深睡眠と速波睡眠の減少傾向が現れ、マウスとは逆に覚醒的になった。イヌでは嘔吐の発現により二次的に眠りにくくなったためと思われる。

一方、7432-S-trans-rich-Na 1000 mg/kgをウサギに静脈注射すると軽度の体温上昇(0.7~1.1°C)が認められた。薬物由来の発熱として、発生頻度は低いが“most common”に発熱を発症する薬物群の中にはcephalosporinsが挙げられているので³¹⁾、両化合物とも大量投与ではあるが静脈注射によりウサギで発熱が認められたことはヒトの場合と一致した成績と思われる。

一方、マウスの行動観察時には2000 mg/kgの大量投与によるものであるが低体温が観察されたことから体温に関してはマウスとウサギで種差の有ることが同われた。なお7432-S-trans-rich-Naは7432-S-Naと同様に懸垂試験、回転棒試験、立ち直り反射、けいれん誘発作用、抗けいれん作用には影響を及ぼさなかった。

また、本代謝物にはイヌの呼吸・循環器系に対しても作用を示さないことが明らかにされた。一方、7432-Sを十二指腸内投与した際にはラットの神経・筋接合部に対して全く影響がなかったが、7432-S-trans-rich-Na 250, 500 mg/kgを静脈注射すると7432-S-Naと同様に腓腹筋およびヒラメ筋の収縮振幅は軽度に低下した。現在、本抑制作用の機序については不明であるが、上述のようにマウスでは体性機能に全く影響が認められなかったことから7432-S-trans-rich-Naの骨格筋弛緩作用はラットでより鋭敏に反応したことになり種差が同われた。なお同様の神経・筋接合部の抑制作用はlatamoxefやflomoxefにおいても認められるが^{32, 33)}、臨床用量から換算すると極めて軽微なものであった。

平滑筋に対する作用として7432-S-trans-rich-Naでは小腸内炭素末輸送能の亢進と生体位胃および回腸運動の亢進が認められ子宮運動をも亢進させたが、いずれも7432-S-Naと同程度かやや強い程度のもにすぎない。

7432-S-trans-rich-Naの尿量、尿中電解質など腎機能パラメーターに対する作用は7432-S-Naより幾分強かった。

以上、7432-S-trans-rich-Naと7432-S-Naの一般薬理作用を比較すると両化合物間に本質的な違いはなく、また著しい副作用を示唆する作用も認められなかった。7432-Sの想定臨床用量が1日に100 mg×3回または200 mg×2回で投与経路が経口投与であること、および7432-S-transの尿中排泄量が投与量の約8.5%にすぎないことを考慮すると、7432-S-transの

副作用は母化合物 7432-S のそれよりはるかに弱いものと推定された。

文 献

- 1) IRWIN, S. : Comprehensive observational assessment : Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologia (Berl.)* 13 : 222~257, 1968
- 2) 山本研一, 沢田 亨, 内藤行雄, 城戸良之助 : Nitrazepam の中枢作用に関する神経薬理学的研究。脳と神経 21 : 488~502, 1969
- 3) SVENSSON, T. H. & G. THIEME : An investigation of a new instrument to measure motor activity of small animals. *Psychopharmacologia (Berl.)* 14 : 157~163, 1969
- 4) COURVOISIER, S. ; R. DUCROT et L. JULOU : Nouveaux aspects expérimentaux de l'activité centrale des dérivés de la phénothiazine. *Psychotropic Drugs* pp. 373~391, Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1957
- 5) DUNHAM, N. W. & T. S. MIYA : A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. *J. Am. Pharm. Assoc.* 46 : 208~209, 1957
- 6) KOSTER, R. ; M. ANDERSON & E. J. DE BEER : Acetic acid for analgesic screening. *Fed. Proc.* 18 : 412, 1959
- 7) HAFFNER, F. : Experimentelle Prüfung schmerzstillender Mittel. *Deut. Med. Wochenschr.* 55 : 731~733, 1929
- 8) GIRNDT, O. : Die Ermittlung der Wirkungsstärke von Schlafmitteln mit Hilfe der Körperstell- und Labyrinthreflexe. *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.* 164 : 118~157, 1932
- 9) TUKEY, J. : Topics in intermediate statistical methods, Ed. by BANCROFT, T. A. Chap. 8, Iowa Univ. Press. Iowa, 1968
- 10) WOODBURY, L. A. & V. D. DAVENPORT : 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
- 11) 山本研一, 城戸良之助 : 慢性うえこみ電極ネコおよびイヌの脳波ならびに行動からみた精神安定薬, barbiturate, morphine の中枢作用および各薬物間の質的差違について。脳と神経 14 : 591~808, 1962
- 12) LIM, R. K. S. ; C.-N. LIU & R. L. MOFFITT : A stereotaxic atlas of the dog's brain. Charles C Thomas Publisher, Springfield, 1960
- 13) HIMORI, N. & A. IZUMI : A new simple technique for direct measurement of arterial blood pressure in conscious dogs. *応用薬理* 14 : 593~598, 1977
- 14) GOLDENBERG, H. & A. FERNANDEZ : Simplified method for the estimation of inorganic phosphorus in body fluids. *Clin. Chem.* 12 : 871~882, 1966
- 15) HEINEGÅRD, D. & G. TIDERSTRÖM : Determination of serum creatinine by a direct colorimetric method. *Clin. Chem. Acta* 43 : 305~310, 1973
- 16) 中村益久 : Cefamandol の一般薬理作用(4) : ラット腎機能に及ぼす影響。Chemotherapy 27 (S-5) : 623~626, 1979
- 17) SHAY, H. ; S. A. KOMAROV, ; S. S. FELS, ; D. MERANZE, ; M. GRUNSTEIN & H. SIPLET : A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterology* 5 : 43~51, 1945
- 18) MANTEN, A : Antibiotic drugs. "Side effects of drugs." 7 Ed. by MEYLER, L. and HERXHEIMER, A. Excerpta Medica, Amsterdam, 1972
- 19) SANDERS, W. E. ; J. E. JOHNSON & J. G. TAGGART : Adverse reactions to cephalothin and cephalapirin. Uniform occurrence on prolonged intravenous administration of high doses. *New Eng. J. Med.* 290 : 424~429, 1974
- 20) VAN KLINGEREN, B. : Penicillins, cephalosporins and tetracyclines. "Sideeffects of drugs." Annual 5 Ed. by DUKES, M. N. G. Excerpta Medica, Amsterdam, 1981
- 21) 山本研一, 内海静雄, 広瀬勝己, 松下享, 上田元彦, 中村益久 : Cefaclor の一般薬理作用。Chemotherapy 27 (S-7) : 732~754, 1979

- 22) KAMEI, C. ; A. SUNAMI & K. TASAKA : Effects of certain antiepileptics on cephaloridine and cefazolin-induced seizures in rats. Arch. Int. Pharmacodyn. 264 : 220~231, 1983
- 23) RICCI, S. ; A. DEL FAVERO & V. G. LONGO : Central nervous system side-effects of anti-infectious drugs. Drugs of Today 22 : 283~300, 1986
- 24) 渡辺信夫, 岩波黄葵, 藤井登志之 : Cefazolin sodium の毒性および胎仔への影響。Chemotherapy 18 : 528~543, 1970
- 25) 林 裕造, 古川 仁, 川野祐次, 吉田 正 : 静脈注射による Cephalotin のラットにおける亜急性毒性試験。Jpn. J. Antibiot. 28 : 231~242, 1975
- 26) 原田喜男, 豊島久美子 : 腎毒性を指標にした 6059-S の家兎における毒性試験 - 単回および7日間連続投与試験 -。Chemotherapy 28 (S-7) : 1202~1225, 1980
- 27) SAVAGE, D. C. & R. DUBOS : Alterations in the mouse cecum and its flora produced by antibacterial drugs. J. Exp. Med. 128 : 97~110, 1968
- 28) SWAIN, R. R. & S. L. BRIGGS : Positive interference with the Jaffé reaction by cephalosporin antibiotics. Clin. Chem. 23 : 1340~1342, 1977
- 29) 金澤知徳, 林 康之, 佐藤陽子, 吾妻祥枝 : 血清クレアチニン測定におけるセファロsporin系抗生物質の直接妨害。臨床病理 28 : 583~587, 1980
- 30) 岡 博 : 胃液分泌の調節機構。代謝 14 : 911~918, 1977
- 31) TABOR, P. A. : Drug-induced fever. Drug Intell. Clin. Pharm. 20 : 413~420, 1986
- 32) 山本研一, 沢田 亨, 吉村弘二, 広瀬勝己, 松下 享, 上田元彦, 木本定利, 中村益久, 堤内正美 : Oxacephem系抗生物質 6059-S の一般薬理作用。Chemotherapy 28 (S-7) : 1158~1190, 1980
- 33) 山本研一, 上田元彦, 中村益久, 内田清久, 内海静雄, 沢田 亨, 武居秀夫, 吉村弘二 : Oxacephem系抗生物質 6315-S (Flomoxef) ならびにその代謝物の一般薬理作用。Chemotherapy 35 (S-1) : 315~350, 1987

GENERAL PHARMACOLOGICAL STUDY OF THE ORAL
CEPHEM-GROUP ANTIBIOTIC 7432-S AND ITS
METABOLITE 7432-S-TRANS

KEN-ICHI YAMAMOTO, SHIZUO UTSUMI, TOHRU SAWADA, HIDEO TAKESUE,
KOHJI YOSHIMURA, YUZURU INOUE, SATORU HIRONO, HIKARU KOSHIDA,
MASAHITO HORIUCHI and MINORU TAKEUCHI
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.
5 - 12 - 4, Sagisu, Fukushima-ku, Osaka 553, Japan

The general pharmacological activity of 7432-S was studied in various animal species and compared with that of cefaclor (CCL). 7432-S-trans, a metabolite of 7432-S, was also studied and compared with its mother compound. 7432-S produced no marked influence on gross behavior of mice when administered in a single dose (at 4 g/kg or less) or twice daily for five consecutive days (at 1 g/kg or less). However, slight hypoactivity was noted at 0.6 g/kg and higher dosages and slight hypothermia, anesthesia potentiation and loose stool were noted at 2 g/kg and higher dosages. In dogs, 7432-S at a dose of 1 g/kg caused vomiting in a few animals and vomiting, mild loose stool and loose stool with mucous blood were observed when administered at a dose of 1 g/kg twice daily for five consecutive days. However, it produced no effect on any other behavior, various central nervous parameters or the rat neuromuscular junction. No noticeable effect was observed on respiration, blood pressure or ECG in conscious dogs and anesthetized cats or on isolated guinea pig right atrium or on autonomic nervous system in anesthetized cats. The passage of charcoal meal in mouse small intestine was slightly enhanced at 0.5 g/kg and higher dosages, but spontaneous motility of rabbit stomach and ileum in situ, isolated rabbit and guinea pig ileum and rat uterus showed no drug-related change. 7432-S produced no influence on parameters reflecting renal function in rats with the exception of slightly increased creatinine excretion at 0.25 g/kg and slightly decreased urine volume at 1 g/kg. When 7432-S was administered at a dose of 1 g/kg twice daily for five consecutive days, urine volume and urinary excretion of the electrolytes decreased and urinary pH was slightly depressed. 7432-S decreased the secretion of gastric juice and total acid output in rats, but produced no influence on plasma glucose levels in rabbits. Since 7432-S affected some determinations and observations only when given in large doses, especially when successive, its general pharmacological effects seem to be in general extremely mild, equivalent to or milder than those of CCL. Also, the general pharmacological effects of 7432-S-trans-rich-Na are equal to, or slightly milder than, those of 7432-S-Na apart from inducing vomiting in dogs.