

Tazobactam代謝物M-1の一般薬理作用

西森司雄・小林文夫・土山道夫・池田博信・左近上博司・中西順一・
 福田好造・中野大三郎・木村恵人・西村敬治・山室正子・矢野昌彦
 株式会社 環境バイリス研究所 薬理研究部

神田敦弘

大鵬薬品工業株式会社 製薬センター 薬理研究所*

Tazobactam (TAZ) の代謝物M-1について一般薬理作用を *in vivo* (静脈内投与) および *in vitro* にて検討し以下の知見を得た。

1. マウスの一般症状観察では266mg/kgで異常は認められなかった。
2. マウスの自発運動量では133mg/kgまで作用なく、266mg/kgで120分後に減少が認められた。マウスの麻酔強化作用、マウスのけいれん誘発作用、マウスの抗けいれん作用、マウスの鎮痛作用およびラットの体温ではいずれも266mg/kgで作用は認められなかった。
3. モルモットの摘出回腸では 0.83×10^{-3} g/mlで単独作用および各agonist (ACh, Hist, BaCl₂) 収縮に対しいずれも作用は認められなかった。
4. 麻酔下イヌにおける呼吸、血圧、心拍数および心電図では266mg/kgで作用は認められなかったが、血流量では266mg/kg投与中より直後をピークとする一過性の増加が認められた。
5. マウスの炭末輸送能では133mg/kgまで作用はなく、266mg/kgで軽度の亢進が認められた。ラットの胃液分泌では266mg/kgまで作用は認められなかった。
6. ラットの尿量および尿中電解質では266mg/kgまで作用は認められなかった。
7. ラットの血糖では266mg/kgで、ウサギの血小板凝集能では 0.83×10^{-3} g/mlで共に作用は認められなかった。

以上の知見より、M-1の266mg/kgで自発運動量の減少、投与直後をピークとする一過性の血流量増加、炭末輸送能の軽度の亢進が認められたが、半量の133mg/kgではいずれも作用は認められず、その生成量を考えた場合、比較的安全性の高いものと考えられた。

Key words : Tazobactam/piperacillin, β -lactamase inhibitor, 一般薬理

β -ラクタマーゼ阻害剤であるtazobactam (TAZ) は各種細菌が産生する従来のペニシリナーゼ、セファロスポリナーゼを強く阻害するほか¹⁾、近年注目を集めている第3世代セフェム剤をよく加水分解する β -ラクタマーゼも阻害することが報告されている²⁻⁴⁾。松下ら⁵⁾は動物においてTAZの代謝物を検索し、 β -ラクタム環が開裂・分解した構造を有し、非活性代謝物であるM-1を同定した。今回我々はTAZの安全性試験の一環としてM-1の一般薬理作用について検討したので報告する。

I. 材料と方法

1. 使用薬物

被験物質としてM-1 (大鵬薬品工業(株)) を使用した。

M-1は無臭の微黄白色粉末であり、*in vivo* (静脈内投与) および*in vitro* の試験にはすべて注射用蒸留水に溶解して使用した。なお、調製時にM-1はモル比換算1.5倍量の炭酸水素ナトリウムを加えてNa塩にした。また、*in vivo* および*in vitro* の試験共に生理食塩液を同容量処置し対照とした。血小板凝集能ではモル比換算1.5倍量の炭酸水素ナトリウムを緩衝液 (tris-HCl buffer) 中に加えたものを同容量処置し対照とした。その他の薬物又は麻酔薬として、hexobarbital (帝国化学)、acetic acid (和光純薬)、pentetrazole (Aldrich)、diethylether (和光純薬)、sodium pentobarbital (ピットマンムーア)、acetylcholine chloride (第一製薬)、histamine dihydrochloride (和光純薬)、barium chloride (和光純

薬), arachidonic acid (ナカライテクス)を使用した。また、各薬物の濃度および重量は塩となっている薬物については塩としての濃度および重量で表示した。

2. 使用動物

ddY系雄性マウス, Wistar系雄性ラット, Hartley系雄性モルモット(以上, 日本エスエルシー), 日本白色種雌性ウサギ(株式会社ケアリー)および雌性ビーグル犬(株式会社オリエンタルバイオサービス)を使用した。動物は, 温度20~26℃, 湿度40~70%, 照明時間7時~21時, 換気回数10~15回/時間の条件下で飼育した。マウス, ラットは固型飼料F-2(株式会社船橋農場), モルモットは固型飼料GM-1(株式会社船橋農場), ウサギは固型飼料RC-4(株式会社オリエンタルバイオサービス), ビーグル犬は固型飼料DM-2(株式会社船橋農場)を, 水は水道水(水道水質基準適合)を自由摂取させた。これらの動物は1週間以上予備飼育し, 一般状態の良好なものを使用した。動物は, 摘出回腸, 炭末輸送能および麻酔下の試験では使用前に約18時間の絶食を行った。

3. 実験方法

1) 一般症状および行動に及ぼす影響

(i) 一般症状観察

雄性マウス(25.0~30.5g)を1群10匹として使用した。渋谷⁶⁾の方法に準じて被験物質静脈内投与後4時間まで, および24時間後に行動観察を行った。

2) 中枢神経系に対する作用

(i) 自発運動量

雄性マウス(23.0~32.0g)を1群10匹として使用したAutomex(Columbus)を用い, 3分間の運動量が104~191countsを示すマウスを選び, 被験物質投与前, 静脈内投与後15分, 30分, 60分, 120分および4時間後にマウスを1匹ずつ計量装置上の箱に入れ, 各3分間の運動量を測定した。

(ii) 麻酔強化作用

雄性マウスを1群10匹(29.5~34.5g)として使用した。被験物質を静脈内投与後15分にhexobarbital 80 mg/kgを腹腔内投与し, 側臥位姿勢から自発的に腹臥位にもどるまでの時間を麻酔時間とした。

(iii) けいれん誘発作用

雄性マウス(26.0~29.0g)を1群10匹として使用した。被験物質を静脈内投与後15分にpentetrazole 75 mg/kgを皮下投与し, 間代性けいれん(C1.), 強直性伸展けいれん(T.E.), 死亡の有無について30分間観察した。

(iv) 抗けいれん作用

雄性マウス(27.0~29.5g)を1群10匹として使用し

た。被験物質を静脈内投与後15分にpentetrazole 100 mg/kgを皮下投与し, 間代性けいれん(C1.), 強直性伸展けいれん(T.E.), 死亡の有無について30分間観察した。

(v) 鎮痛作用(酢酸wringing法)

雄性マウス(27.0~30.0g)を1群10匹として使用した。被験物質を静脈内投与後15分に0.6%酢酸0.1ml・10gを腹腔内投与し, その10分後から10分間のwringing数を測定した。

(vi) 体温

雄性ラット(108~144g)を1群10匹として使用した。直腸体温をサーミスター温度計(TF-DN, テルモ)で被験物質投与前, 静脈内投与後15分, 30分, 60分, 120分および4時間後に測定した。

3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

(i) 摘出回腸[acetylcholine (ACh), histamine (Hist), BaCl₂収縮]

雄性モルモット(276~386g)を各agonistにつき5匹使用した。モルモットを脱血屠殺後, 回腸を摘出し, 空気を通じたTyrode液(液量20ml, 液温32℃)中に懸垂し, 筋の収縮をアイソトニックトランスデューサー(TD-112S, 日本光電)を介してインク書きオシログラフに記録した。被験物質を3分間作用させた後, 各agonist (ACh 1×10^{-7} g/ml, Hist 1×10^{-6} g/ml, BaCl₂ 1×10^{-4} g/ml)を添加し被験物質の単独作用および各agonistに対する作用を検討した。

4) 呼吸, 循環器系に及ぼす影響

(i) 麻酔下における呼吸, 血圧, 心拍数, 心電図, 血流量に対する作用

雄性ビーグル犬(全て9.0kg)を1群3匹として使用した。ビーグル犬はpentobarbital-Na(30mg/kg静脈内に1回投与し, 以後持続麻酔する量として3~5mg/kg/hを持続注入)麻酔下に, 気管および大腿動脈にカニューレを挿入した。呼吸はサーミスターピックアップ(MTR-1TA, 日本光電)を, 血圧は標準型圧トランスデューサー(MPU-0.5A, 日本光電)を, 心拍数は瞬時心拍計ユニット(AT-601G, 日本光電)を, 心電図(第II誘導)は心電図用アンプ(AC-601G, 日本光電)を介してインク書オシログラフに記録した。また, 大腿動脈にflow probeを装着し, 電磁血流計(MFV-3100, 日本光電)を介して血流量を測定した。溶媒による影響を60分間観察した後, 被験物質は10ml/minの速度にて静脈内投与し120分間測定した。

5) 消化器系に及ぼす影響

(i) 炭末輸送能

雄性マウス(23.0~27.2g)を1群10匹として使用し

た。被験物質を静脈内投与後15分に炭末(10%アラビアゴム水溶液に炭素末を5%の割合で懸濁させた液)を0.1ml/animal経口投与し、炭末投与後30分間の小腸全長に対する炭末の移行率を測定した。

(ii) 胃液分泌

24時間絶食した雄性ラット(120~130g)を1群6匹として使用した。Shay⁷⁾の方法に準じて幽門部を結紮し、被験物質を静脈内投与した。投与後6時間に胃液を採取した。3000 rpm, 10分間遠沈後に上清の胃液量(湿重量)を測定しpHおよび総酸度は自動滴定装置(レポーティングタイトレーター, Comtite 8, 平沼製作所)により測定した。

6) 水および電解質代謝に及ぼす影響

(i) 尿量および尿中電解質

雄性ラット(126~146g)を1群6匹として使用した。被験物質静脈内投与直後に、生理食塩液を2.5ml/100g経口投与(負荷)し、直ちに1匹ずつ採尿ケージに入れた。被験物質投与後6時間に尿を採取し、尿量およびNa⁺, K⁺(オートイオンセラ300, 堀場製作所), Cl⁻(クロライドカウンターCL-6M, 平沼製作所)を測定し、体重100g当りの総排泄量を求めた。

7) その他

(i) 血糖

雄性ラット(78~100g)を1群6匹として使用した。被験物質を静脈内投与後15分にエーテル麻酔下に腹部大静脈より採血し、用手法(GOD-POD法)により血糖を測定した。

(ii) 血小板凝集能

雄性ウサギ(2.49~2.91kg)を5匹使用した。耳動脈より採血し、クエン酸添加血液を作製した。1000 rpm 10分間遠沈し、多血小板血漿(PRP)を得、さらに3000rpm 15分間遠沈して乏血小板血漿(PPP)を得た。PRPはPPPで希釈し血小板数が約30万個/mm³に

なるように調製した。このPRPを使って、arachidonic acid凝集(100 μ g/ml)に対する作用を検討した。血小板凝集は多チャンネル自動血小板凝集計(Model PAT-4A, 二光バイオサイエンス)で測定した。

4. 統計処理

平均値の差の有意差検定には、Dunnettの検定法を用いた。計数的なデータについてはFisherの直接確率検定法を用いた。

II. 実験成績

1. 一般症状および行動に及ぼす影響

1) 一般症状観察

M-1の266mg/kgでは、投与後4時間までおよび24時間後に一般症状の異常および異常行動は認められなかった。

2. 中枢神経系に対する作用

1) 自発運動量

M-1の133mg/kgでは、投与後4時間まで作用は認められなかった。266mg/kgでは投与後120分に有意(P<0.05)な自発運動量の減少が認められた(Table 1)。

2) 麻酔強化作用

M-1の266mg/kgで麻酔強化作用は認められなかった。

3) けいれん誘発作用

M-1の266mg/kgでけいれん誘発作用は認められなかった。

4) 抗けいれん作用

M-1の266mg/kgで抗けいれん作用は認められなかった。

5) 鎮痛作用(酢酸wringing法)

M-1の266mg/kgで鎮痛作用は認められなかった。

6) 体温

M-1の266mg/kgで体温に及ぼす影響は認められなかった。

Table 1. Effect of M-1 on spontaneous motor activity in mice

Drug	Dose (mg/kg, i.v.)	No. of animals	Activity (counts)					
			before	time after administration (min)				
				15	30	60	120	240
Control ^{a)}	—	10	137 ± 6	148 ± 13	114 ± 15	62 ± 14	56 ± 11	67 ± 12
M-1	133	10	137 ± 5	143 ± 9	113 ± 20	71 ± 18	70 ± 12	71 ± 13
Control ^{a)}	—	10	143 ± 6	134 ± 17	129 ± 17	88 ± 13	86 ± 12	61 ± 11
M-1	266	10	143 ± 8	132 ± 7	91 ± 14	77 ± 14	47 ± 7*	48 ± 11

a): saline (10 ml/kg)

Each value represents the mean ± SE The activity represents the counts for 3 minutes.

*: significant difference from control at P<0.05

3. 自律神経系および平滑筋に及ぼす影響

1) 摘出回腸 [acetylcholine (ACh), histamine (Hist), BaCl₂収縮]

M-1の 0.83×10^{-3} g/mlで単独作用およびACh収縮, Hist収縮, BaCl₂収縮に対しいずれも作用は認められなかった (Fig. 1, Table 2).

4. 呼吸, 循環器系に及ぼす影響

1) 麻酔下における呼吸, 血圧, 心拍数, 心電図, 血流量に対する作用

M-1の266mg/kgでは, 呼吸, 血圧, 心拍数および心電図に対して作用は認められなかった。大腿動脈血流量 (F.B.F.) においては投与中より増加がみられ, 直後において23~41ml/min (3例平均29ml/min)の増加, 5分後においても2/3例に12~21ml/minの増加がみられたが, 10分後には全例共ほぼ回復が認められた。なお, 溶媒 (saline 5ml/kg)で投与中より直後にごく軽度な増加が認められた (Fig. 2, Table 3)。

5. 消化器系に及ぼす影響

1) 炭末輸送能

M-1の133mg/kgでは作用は認められなかった。266

mg/kgでは有意 ($P < 0.05$) な炭末移行率の亢進が認められた (Table 4)。

2) 胃液分泌

M-1の133mg/kgでは, pHにのみ軽度ではあるが有意 ($P < 0.05$) な低下がみられたが, 胃液量および総酸度には有意差は認められず, 作用は認められなかった。266mg/kgでは胃液量, pHおよび総酸度に有意差は認められなかった (Table 5)。

6. 水および電解質代謝に及ぼす影響

1) 尿量および尿中電解質

M-1の133mg/kgでは作用は認められなかった。266mg/kgでは尿量およびNa⁺排泄量およびK⁺排泄量には作用は認められなかったが, Cl⁻排泄量の減少にのみ有意差 ($P < 0.05$) が認められた (Table 6)。

7. その他

1) 血糖

M-1の266mg/kgで血糖値に影響は認められなかった。

2) 血小板凝集能

M-1の 0.83×10^{-3} g/mlで作用は認められなかった。

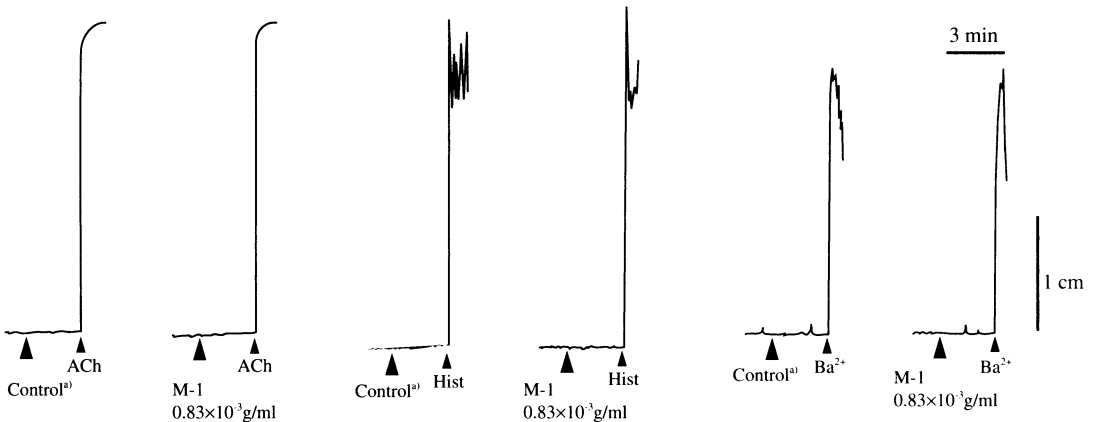


Fig. 1. Effect of M-1 on acetylcholine-, histamine- and BaCl₂-induced contraction of isolated guinea-pig ileum.

a): saline (0.2 ml/20 ml), Ach: acetylcholine (1×10^{-7} g/ml), Hist: histamine (1×10^{-6} g/ml), Ba²⁺: BaCl₂ (1×10^{-4} g/ml)

Table 2. Effect of M-1 on acetylcholine-, histamine- and BaCl₂-induced contraction of isolated guinea-pig ileum

Drug	Concentration (g/ml)	No. of animals	Contraction (%)		
			ACh	Hist	BaCl ₂
Control ^{a)}	—	5	100 ± 0	99 ± 0	98 ± 1
M-1	0.83×10^{-3}	5	98 ± 1	101 ± 0	100 ± 1

^{a)}: saline (0.2 ml/20 ml)

Each value represents the mean ± SE

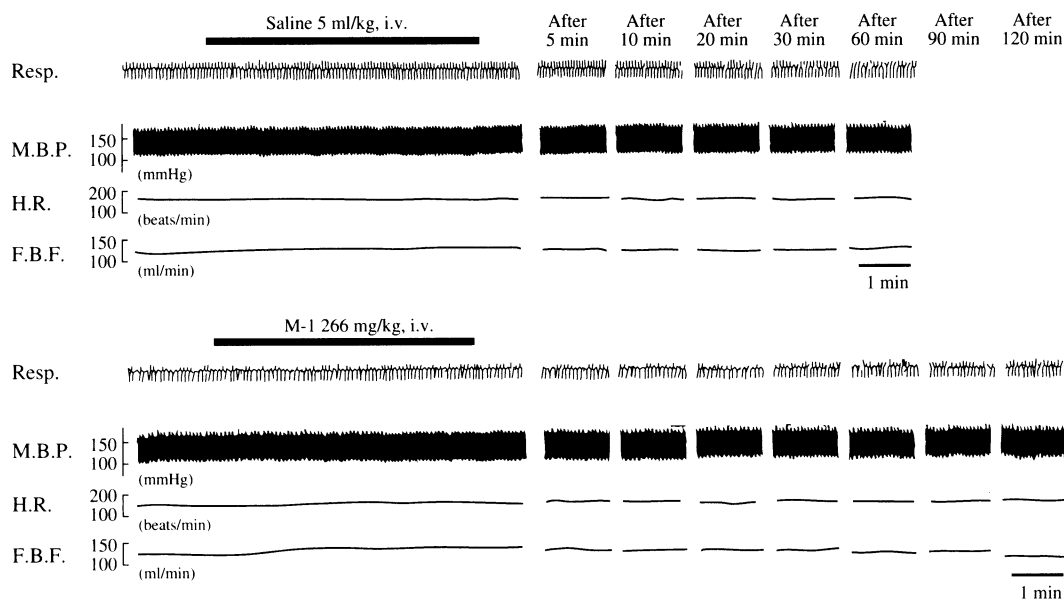


Fig. 2. Effect of M-1 on respiration, blood pressure, heart rate and femoral artery blood flow in an anesthetized dog.

Resp.: respiration, M.B.P.: mean blood pressure, H.R.: heart rate, F.B.F.: femoral artery blood flow

Table 3. Effect of M-1 on respiration, blood pressure, heart rate, femoral artery blood flow and electrocardiogram in anesthetized dogs

Parameter	Drugs	Dose (mg/kg, i.v.)	No. of animals	Before after	Immediately	Time after administration (min)						
						5	10	20	30	60	90	120
Resp. (strokes/min)	Control ^{a)}	—	3	11 ± 3	13 ± 3	12 ± 4	13 ± 3	11 ± 4	11 ± 3	10 ± 3		
	M-1	266	3	9 ± 3	11 ± 2	10 ± 3	10 ± 3	9 ± 3	10 ± 3	9 ± 3	10 ± 3	9 ± 3
M.B.P. (mmHg)	Control ^{a)}	—	3	123 ± 3	118 ± 3	121 ± 5	120 ± 5	121 ± 7	121 ± 7	119 ± 6		
	M-1	266	3	120 ± 5	114 ± 5	116 ± 4	116 ± 5	120 ± 5	118 ± 7	121 ± 5	120 ± 5	118 ± 6
H.R. (beats/min)	Control ^{a)}	—	3	167 ± 3	165 ± 4	167 ± 3	167 ± 4	164 ± 3	162 ± 3	161 ± 4		
	M-1	266	3	158 ± 4	156 ± 3	155 ± 4	155 ± 4	155 ± 6	156 ± 6	153 ± 6	154 ± 4	152 ± 4
F.B.F. (ml/min)	Control ^{a)}	—	3	90 ± 10	101 ± 8	92 ± 10	92 ± 8	97 ± 4	94 ± 4	93 ± 4		
	M-1	266	3	94 ± 6	123 ± 3	107 ± 2	101 ± 4	96 ± 8	93 ± 7	89 ± 5	88 ± 8	83 ± 6
ECG	Control ^{a)}	—	3	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.00		
PR int.(sec)	M-1	266	3	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.00	0.09 ± 0.00	0.08 ± 0.00	0.09 ± 0.00	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.00
ECG	Control ^{a)}	—	3	0.18 ± 0.01	0.18 ± 0.01	0.18 ± 0.01	0.19 ± 0.01	0.19 ± 0.01	0.19 ± 0.01	0.19 ± 0.01		
QT int.(sec)	M-1	266	3	0.19 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.20 ± 0.01

^{a)}: saline (5 ml/kg)

Resp.: respiration, M.B.P.: mean blood pressure, H.R.: heart rate, F.B.F.: femoral artery blood flow
Each value represents the mean ± SE

Ⅲ. 総括および考察

M-1の一般薬理作用を検討した。

一般症状観察では、M-1は266mg/kgで異常は認められなかった。

中枢神経系に対する作用として、自発運動量では133mg/kgで作用なく、266mg/kgで120分後に減少が認められた。麻酔強化作用、けいれん誘発作用、抗けいれん作用、鎮痛作用および体温には、いずれも266mg/kgで作用は認められなかった。

自律神経系および平滑筋に及ぼす影響として、摘出回腸では 0.83×10^{-3} g/mlで単独作用および各agonist (ACh, Hist, BaCl₂)による筋収縮に対しいずれも作用は認められなかった。

呼吸、循環器系に対する作用として、麻酔下における呼吸、血圧、心拍数、心電図および血流量で、266mg/kgで呼吸、血圧、心拍数および心電図には作用は認められなかった。血流量に対し投与中より直後をピークとする一過性の増加が認められたが10分後には回復が認められた。なお、溶媒(saline 5ml/kg)で投与中よりごく軽度の増加が認められたが、投与容量が5ml/kgと大量でかつ投与速度もやや高速(10ml/min)のため一過性に増加したと考えられた。M-1での投与直後における血流量の増加は溶媒群の約3倍にあ

り、M-1の作用と考えられた。

消化器系に及ぼす影響のうち、炭末輸送能では133mg/kgまで作用なく、266mg/kgで軽度の亢進が認められた。胃液分泌ではM-1の133mg/kgでは、pHに有意な低下がみられたが、その低下は軽度であり胃液量および総酸度に変化がなかったことから、胃液分泌に対するM-1の影響は少ないものと考えられた。

水および電解質代謝に及ぼす影響として、尿量および尿中電解質では133mg/kgまで作用は認められなかった。266mg/kgでは尿量には作用が認められず、尿中電解質ではCl⁻排泄量の減少にのみ有意差がみられた。

その他、血糖では266mg/kgで、血小板凝集能では 0.83×10^{-3} g/mlでいずれも作用は認められなかった。

ラットにTAZ/PIPCを静脈内投与した際には、投与後5~30分において血漿中には、TAZ未変化体に対し代謝物M-1が濃度比で約5~27%存在し、尿中にはM-1として約17%が排泄されることが報告⁵⁾されている。

以上、M-1はtazobactam投与量の等モル換算用量である266mg/kgで自発運動量の減少、投与直後をピークとする一過性の血流量増加、炭末輸送能の亢進が軽度認められたが半量の133mg/kgではほとんど作用は認められず、その生成量を考えた場合、比較的安全

Table 4. Effect of M-1 on charcoal transport in intestinal canal in mice

Drug	Dose (mg/kg, i.v.)	No. of animals	Passage rate (%) ^{b)}
Control ^{a)}	—	10	58 ± 3
M-1	133	10	57 ± 3
Control ^{a)}	—	10	52 ± 3
M-1	266	10	63 ± 3*

a): saline (10 ml/kg)

b): passage rate = $\frac{\text{length of charcoal passage}}{\text{length of small intestine}} \times 100$

Each value represents the mean ± SE

*: significant difference from control at P < 0.05

Table 5. Effect of M-1 on gastric secretion in pylorus-ligated rats

Drug	Dose (mg/kg, i.v.)	No. of animals	Gastric volume (g/100 g BW)	pH	Total acid output (mEq/100 g BW)
Control ^{a)}	—	6	3.54 ± 0.25	1.30 ± 0.04	0.338 ± 0.028
M-1	133	6	3.40 ± 0.16	1.18 ± 0.03*	0.353 ± 0.019
	266	6	3.28 ± 0.43	1.22 ± 0.03	0.314 ± 0.046

a): saline (5 ml/kg)

Each value represents the mean ± SE

*: significant difference from control at P < 0.05

Table 6. Effect of M-1 on urine volume and urinary excretion of electrolytes in saline-loaded rats

Drug	Dose (mg/kg, i.v.)	Urine volume (ml/100 g/6 h)	Na ⁺ excretion (μ Eq/100 g/6 h)	K ⁺ excretion (μ Eq/100 g/6 h)	Na ⁺ /K ⁺ ratio	Cl ⁻ excretion (μ Eq/100 g/6 h)
Control ^{a)}	—	1.45 \pm 0.05	301 \pm 13	206.5 \pm 22.6	1.53 \pm 0.14	407 \pm 17
M-1	133	1.73 \pm 0.12	348 \pm 24	208.8 \pm 17.3	1.75 \pm 0.23	403 \pm 19
	266	1.44 \pm 0.06	331 \pm 14	210.0 \pm 6.9	1.59 \pm 0.09	336 \pm 11*

^{a)}: saline (5 ml/kg)

The urine was collected for 6 h after drug administration.

The drug was given immediately before saline loading (2.5 ml/100 g).

Each value represents the mean \pm SE (n=6)

*: significant difference from control at P<0.05

性の高いものと考えられた。

文 献

- Higashitani F, Hyodo A, Ishida N, Inoue M, Mitsuhashi S: Inhibition of β -lactamases by tazobactam and in-vitro antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. J. Antimicrob Chemother 25: 567~574, 1990
- Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein P W, Williamson R, Tran Van Nhieu G, Carlet J, Acar J F, Gutmann L: Dissemination of the novel plasmid-mediated β -lactamases CTX-1, which confers resistance to board-spectrum cephalosporins, and its inhibition by β -lactamases inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 32: 9~14, 1988
- Gutman L, Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F, Tran Van Nhieu G, Lu T, Carlet J, Collatz E, Williamson R: Plasmid-mediated β -lactamases (TEM-7) involved in resistance to ceftazidime and aztreonam. Rev Infect Dis 10: 860~866, 1988
- Chanal C M, Sirot D L, Petit A, Labia R, Morand A, Sirot J L, Cluzel R A: Multiplicity of TEM-derived β -lactamases from *Klebsiella pneumoniae* strains isolated at the same hospital and relationships between the responsible plasmids. Antimicrob Agents Chemother 33: 1915 ~ 1920, 1989
- 松下 仁, 小室昌仁, 前田利松, 南 慶典, 佐川久美子: Tazobactam/Piperacillinの各種動物における代謝。Chemotherapy 42(S-2): 198 ~ 205, 1994
- 渋谷 健: Naive behaviorの肉眼観察による行動。日本医師会誌 58: 1217~1226, 1968
- Shay H, Komarov S A, Fels S S, Meranze D, Gruenstein M, Siple H: A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rats. Gastroenterology 5: 43~61, 1945

General pharmacological effects of tazobactam metabolite M-1

Tsukao Nishimori, Fumio Kobayashi, Michio Tsuchiyama, Hironobu Ikeda, Hiroshi Sakonjo, Junichi Nakanishi, Yoshizo Fukuda, Daizaburo Nakano, Ayato Kimura, Takaharu Nishimura, Masako Yamamuro and Masahiko Yano
Pharmacological Department, Environmental Biological Life Science Research Center Inc.
555, Inaba, Ukawa, Minakuchi-cho, Koka-gun, Shiga 528, Japan

Atsuhiko Kanda

Pharmacology Research Laboratory, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.,
224-2, Hiraishi Ebisuno, Kawauchi-cho, Tokushima 771-01, Japan

In vivo (i.v. administration) and *in vitro* studies of the general pharmacological effects of the tazobactam metabolite M-1 were carried out, and the following findings were obtained.

1. No abnormality at a dose of 266 mg/kg in mice was recognized in the observation of general symptoms.
2. Spontaneous motor activity was not affected up to a dose of 133 mg/kg in mice, with its decrease recognized 120 minutes after administration of 266 mg/kg. No anesthetic effect in mice or induced temperature in rats was recognized at a dose of 266 mg/kg.
3. No specific effect nor the effect each on ACh, Hist, BaCl₂ contractions were recognized in isolated guinea pig ileum at a concentration of 0.83×10^{-3} g/ml.
4. In anesthetized dogs, no effect was recognized on breathing, blood pressure, heart rate EEG at a dose of 266 mg/kg, but a transient blood flow increase was recognized, marking a peak right after administration at a dose of 266 mg/kg.
5. No effect was recognized on charcoal transport potential in mice up to a dose of 133 mg/kg, but slight elevation was recognized at a dose of 266 mg/kg. No effect was recognized on gastric juice secretion in rats up to a dose of 266 mg/kg.
6. No effect was recognized on urine volume or urinary electrolytes in rats up to a dose of 266 mg/kg.
7. No effect was recognized on blood glucose level in rats at a dose of 266 mg/kg. There was no effect on rabbits platelet aggregation potential at a concentration of 0.83×10^{-3} g/ml.

Although decreased spontaneous motor activity, a transiently increased blood flow at a dose of 266 mg/kg, transiently increased blood flow right after the dose and slight elevation of charcoal transport potential at the dose were recognized, no such effects were recognized at a dose half as much, leading us to consider, in view of the production rate of M-1, that this compound is relatively high in safety.