

## Flucloxacillin sodium の毒性および胎仔への影響

渡辺信夫・中井 徹・岩波黄葵・藤井登志之

藤沢薬品工業株式会社中央研究所

Flucloxacillin sodium は1962年、英国の Beecham Research Laboratories で合成されたイソキサゾリル系合成ペニシリンで、化学名は 5-Methyl-3-(2-chloro-6-fluoro-phenyl)-4-isoxazolylpenicillin sodium である (以下 MFI-PC と略す)。

細菌学的研究の結果、MFI-PC の抗菌スペクトラムは MDI-PC、MCI-PC と同様で、黄色ブドウ球菌、溶血性レンサ球菌、肺炎球菌などのグラム陽性球菌に対して、これらと同等の抗菌作用を発揮する。また、本品は耐性ブドウ球菌にも抗菌力を有し、その作用は殺菌的である。

いっぽう、血中濃度、組織内濃度は MDI-PC と同等またはそれ以上で、尿中に大部分が変化することなく排泄される。

今回、われわれは MFI-PC の急性・亜急性および慢性毒性について検討し、さらに妊娠動物に適用した際の胎仔への影響についても検討したので、その結果を報告する。

## 実験方法

## 急性毒性実験

## 1. マウスでの実験

実験動物：日本クレア生産の ICR-JCL 系マウス (体重 雄 20~30g, 雌 18~25g) の雌雄を1群10匹として用いた。

薬物および投与方法：MFI-PC を蒸留水に溶解して用いた。投与液量は 20 ml/kg になるように調整し、静脈内、腹腔内、皮下および経口投与した。

観察項目および期間：検体投与後3時間は引き続き、その後は適宜全身状態の観察を行ない、体重は毎日1回測定した。動物が死亡した時はその時点で、また、7日間生存した時は実験終了時に屠殺し、それぞれ剖検した。

## 2. ラットでの実験

実験動物：日本クレア生産の Sprague-Dawley-JCL 系ラット (体重150~250g) の雌雄を、1群10匹として用いた。

薬物および投与方法：投与液量は、静脈内および腹腔内では 2~4 ml/kg, 皮下では 4~10 ml/kg, 経口

では 8~32 ml/kg に調整し、8g/kg 以上経口投与する群では、投与を2分して、3時間後に2回目の投与を行なった。

観察項目および期間：マウスでの実験と同じ。

## 3. ウサギでの実験

実験動物：市販の日本白色種雄ウサギ (体重2.5~3.5kg) を1群3匹として用いた。

薬物および投与方法：MFI-PC の水溶液を、静脈内および経口投与した。投与液量は静脈内投与では 1~2 ml/kg, 4g/kg の経口投与では 8 ml/kg, 最大量である 8g/kg では、16 ml/kg になるように調整した。

観察項目および期間：マウスでの実験と同じ。

## 4. イヌでの実験

実験動物：雌雄の雑犬 (体重6~11kg) を1群3~6匹として用いた。

投与方法：静脈内投与は MFI-PC の40%水溶液を、前膊静脈内に 5 ml/分の速度で投与した。

経口投与では投与液量が 10 ml/kg になるように調整した。

観察項目：投与後7日間、毎日症状を観察し、生存動物は体重を測定した。途中死亡動物および生存動物はすべて剖検を行なった。また予備実験の際、静脈内投与を行なった動物で、痙攣、昏睡などの尿毒症様の症状を示したので、投与48時間後に採血し、血液の生化学的検査を行なったところ、血中尿素窒素量および血糖量が高かった。したがって、静脈内投与を行なった動物からは採血し、血中尿素窒素量および血糖量を測定した。

## 亜急性および慢性毒性実験

## 1. ラットに1か月間経口投与した実験

実験動物および飼育条件：日本クレア生産の Sprague-Dawley-JCL 系雌雄ラットを用い、6週令で投与を開始した。

飼料は、繁殖用のクレア固型飼料 CA-1 を、また、水は給水瓶で自由に摂取させた。飼育室の温度は 21~23°C に、湿度は50~60%に調節した。

薬物の投与量および投与方法：薬物の投与量、使用動物数、投与液の濃度および投与液量は下記のようにあつた。

投与量 mg/kg	1群の動物数		投与液の濃度 %	投与液量 ml/kg
	♂	♀		
対照	10	10	生理食塩水	8
500	10	10	25	2
1,000	10	10	50	2
2,000	10	10	50	4
4,000	10	10	50	8

投与液は2日毎に調製し、冷蔵庫に保存した。

投与は日曜日を除く週6日とし、1日1回胃チューブで経口投与した。胃チューブは、使用前に高圧蒸気滅菌し、ラットごとにとりかえた。

検査事項：投与期間中全身症状、体重および摂餌量、死亡率、尿検査を観察した。

また投与終了時には、血液学的検査、血液の臨床化学的検査、剖検、臓器重量、病理組織学的検査を行なった。

## 2. ラットに6か月間経口投与した実験

実験動物および飼育条件：1か月間投与の実験に同じ。

薬物投与量および投与方法：250 mg/kg 投与群を追加した以外は、1か月投与の実験に同じ。

検査事項：1か月間投与の実験に同じ。

## 催奇形実験

### 1. マウスに経口投与した実験

使用動物：3～4か月令の非経産 ICR-JCL 系マウスの雌を、同系の雄と約17時間交配した後、陰栓を認めたものを妊娠0日として分離飼育した。

薬物の投与：

1) 薬物および投与方法：MFI-PC は精製水で溶解し、経口投与した。

2) 投与量：投与量および投与母体数はつぎのようであった。

投与量 g/kg	投与母体数	投与液濃度 %	投与液量 ml/kg
対照	18	生理食塩水	20
1	22	5	20
2	22	10	20
4	22	20	20

3) 投与時期：薬物の投与は妊娠7日目より開始し、6日間、毎日1回行なつた。

観察項目および方法：

1) 妊娠母体：薬物投与期間中の体重および摂餌量を測定した。

2) 胎盤および胎仔：母体を妊娠18日に頸椎骨折により屠殺し、直ちに開腹し着床数、生仔数、死胎仔

数、奇形仔数および奇形の種類、生仔の体重、胎仔の内臓、生殖器の異常の有無を観察した。また、胎仔は骨格標本を作成し、骨格を観察した。

3) 出生後の仔の発育の状態：各群の6母体には自然分娩させ、生後21日の離乳期まで哺育させ、哺育率、生後21日間の仔の体重、耳介の開展、眼瞼の開裂、行動、外形ならびに内臓異常について観察した。

### 2. ラットに経口投与した実験

使用動物：3～4か月令の非経産 Sprague-Dawley-JCL 系ラットの雌を、同系の雄と約17時間交配した後、陰栓を認めたものを妊娠0日として分離飼育した。その他の飼育条件はマウスの実験と同じである。

薬物の投与：

1) 薬物および投与方法：MFI-PC は精製水で溶解し、経口投与した。

2) 投与量：投与量および投与母体数はつぎのようであった。

投与量 g/kg	投与母体数	投与液濃度 %	投与液量 ml/kg
対照	22	生理食塩水	4
0.5	23	25	2
1	22	25	4
2	22	50	4

投与量決定のための亜急性毒性実験で、可及的大量である4 g/kgの投与では、体重増加度の減少が認められたので、マウスの実験とは異なり、大量投与群は2 g/kgとした。

3) 投与時期：薬物の投与は妊娠9日目より開始し、6日間、毎日1回行なつた。

観察項目および方法：

妊娠母体、胎盤および胎仔については、マウスでの実験と同様の観察を行なつた。胎盤および胎仔についての観察は、妊娠21日に行なつた。

## 実験成績

### 急性毒性実験

#### 1. マウスでの実験

(1) 静脈内投与：1 g/kg 投与では、自発運動抑制および呼吸抑制などの全身抑制症状がみられたが、3時間後より回復傾向にあつた。1.3 g/kg 投与で死亡例があらわれ、1.4 g/kg 投与の雌では全例死亡した。死亡例は投与直後よりみられる呼吸抑制、および剖検時にみられた肺臓のうづ血と考え合わせ、呼吸麻痺によるものと思われる。それ以外には剖検による異状は認められなかつた。

- (2) 腹腔内投与：1g/kg 投与では、軽度の全身抑制症状があらわれたにすぎなかつた。1.35g/kg 投与では、静脈内投与時と同様、呼吸麻痺による死亡例があらわれ、1.7g/kg 投与では跳躍性痙攣をおこし、3時間以内に全例死亡した。生存動物は7日後の剖検で局所の刺激によると思われる、肝臓の癒着のみられるものがあつたが、それ以外には異常は認められなかつた。
- (3) 皮下投与：1.2g/kg 投与では、全身抑制症状がみられたが、死亡例はなかつた。1.4g/kg 投与では、四肢の筋弛緩もみられ、強い跳躍性痙攣を呈した動物で死亡例がみられた。2g/kg 投与では全例死亡した。死亡例の剖検では、投与局所に軽度の内出血と水分の貯留がみられたが、7日間の生存例ではなんら異常を認めなかつた。
- (4) 経口投与：4g/kg 投与では、軽度の全身抑制症状がみられたのみで、死亡例はなかつた。5.6~8g/kg 投与では、間代性痙攣を伴つて死亡する例があり、また、生存例のほとんどに下痢がみられた。13g/kg 投与では、全例1時間以内に呼吸麻痺で死亡した。死亡例の剖検で後胃および小腸上部に軽度の出血が散見されたが、7日間の生存例ではなんら異常を認めなかつた。
3. ラットでの実験
- (1) 静脈内投与：500mg/kg 投与で自発運動抑制、四肢の筋弛緩および呼吸麻痺がみられたが、時間の経過に伴つて回復し死亡例はなかつた。700mg/kg 投与では、特異的とみられる鼻出血、血尿を示す例があり、呼吸困難による死亡例がみられた。1g/kg 投与では、運動抑制に引き続き強直性痙攣がみられ、1時間以内にほとんど全例死亡した。死亡直後の剖検で、肺臓のうつ血を認めた以外には異常は認められなかつた。
- (2) 腹腔内投与：700mg/kg では軽度の全身抑制症状がみられたのみであつた。1g/kg 投与では短時間内での死亡例はみられなかつたが、全身衰弱による死亡例が7日間観察で認められた。1.5g/kg 投与では、呼吸麻痺で3時間以内にはほとんど全例死亡した。死亡動物および7日間生存動物ともに、腹腔液の貯留と肝臓および小腸の癒着が散見されたが、その他とくに異常は認められなかつた。
- (3) 皮下投与：2g/kg 投与では軽度の全身抑制症状がみられたが、死亡例はなかつた。2.5g/kg 投与で間代性痙攣がみられ、24時間以内に呼吸麻痺で死亡する例がみられた。5g/kg 投与では呼吸麻痺を

おこし、24時間以内にほとんど全例死亡した。死亡例の剖検で、投与局所に軽度の内出血と水分の貯留を認めた以外には、7日間生存動物も含め異常所見は認められなかつた。

- (4) 経口投与：4g/kg 投与では軽度の全身抑制症状がみられたが、死亡例はなかつた。8~10g/kg 投与では全身抑制症状がかなり強く、死亡例もみられた。また、生存動物では全例に下痢がみられた。12g/kg 投与では著明な全身抑制症状および下痢がみられ、ほとんどの動物が衰弱し、48時間以内に半数が死亡した。死亡例の剖検で後胃および小腸に軽度の出血が散血されたが、7日間生存例には異常所見は認められなかつた。

### 3. ウサギでの実験

- (1) 静脈内投与：750mg/kg 投与では強い運動抑制、呼吸麻痺がみられ、3例中2例死亡した。1g/kg 投与では投与中興奮、流涎を示し、投与直後より四肢麻痺および呼吸麻痺をおこし、3分以内に全例死亡した。死亡例の剖検で肺臓のうつ血がみられたが、750mg/kg 投与の1例の生存動物は、7日後の剖検で腹腔液のわずかな増加と腎臓の肥大を観察した。
- (2) 経口投与：8g/kg まで投与したが、軽度の運動抑制、筋弛緩をみたにすぎず、死亡例はみられなかつた。8g/kg 投与の剖検では、胆汁のうつ滞以外の異常は認められなかつた。

### 4. イヌでの実験

- (1) 静脈内投与：500mg/kg 投与で、嘔吐および全身抑制症状がみられたが、死亡例はなかつた。750mg/kg 投与では嘔吐、筋弛緩、流涎がみられ、投与後1~4日間に振せん、下痢、痙攣など投与時とは異なつた症状を示し、6例中4例が死亡した。1g/kg 投与では強い嘔吐、下痢、運動麻痺がみられ、すべての動物が投与後2~4日間の昏睡の後、痙攣をおこして死亡した。これらの動物では血中尿素窒素量および血糖量の増加がみられた。死亡例ではいずれも胃の潰瘍性出血および胆汁のうつ滞が認められたが、7日間生存例では胆汁のうつ滞のみ観察された。2g/kg 投与では投与直後麻痺がみられ、1時間以内に全例呼吸麻痺で死亡した。
- (2) 経口投与：10g/kg 投与で特にげいし嘔吐をみたが、3時間後より回復にむかい、24時間後には正常に回復した。7日間後の剖検では胃出血がみられた(表1)。

### 亜急性および慢性毒性

1. ラットに1か月間経口投与した実験

表1 MFI-PC の急性毒性 (LD<sub>50</sub>)

動物種	投与経路	性	LD <sub>50</sub> (g/kg)
マウス	静脈内	♂	1.38 (1.30~1.46)
		♀	1.36 (1.30~1.40)
	腹腔内	♂	1.35 (1.27~1.43)
		♀	1.40 (1.32~1.48)
	皮下	♂	1.56 (1.47~1.65)
		♀	1.45 (1.37~1.54)
経口	♂	7.8 (6.9~8.8)	
	♀	7.6 (6.8~8.7)	
ラット	静脈内	♂	0.68 (0.58~0.80)
		♀	0.82 (0.75~0.90)
	腹腔内	♂	1.10 (0.88~1.38)
		♀	1.12 (0.93~1.34)
	皮下	♂	3.25 (2.93~3.61)
		♀	2.80 (2.44~3.22)
	経口	♂	11.0 (9.2~13.2)
		♀	11.7 (10.0~13.0)
ウサギ	静脈内	♂	0.71
	経口	♀	>8.0※
イヌ	静脈内	♂♀	0.67
	経口	♂♀	>10.0※

※: 死亡例のなかつたことを示す。

( ): 危険率5%における信頼限界

#### (1) 全身状態および体重増加度

投与開始約1週間後より、薬物投与各群で、軟便あるいは下痢が認められた。1g/kg以上の投与群では、全身症状の抑制が認められ、また2g/kg以上の投与群では、摂餌量および体重増加度が少なかった。

2g/kg投与の雄1例および4g/kg投与の雄2例が薬物のため衰弱死し、また1g/kgおよび2g/kg投与群の雌各1例、および4g/kg投与群の雌2例が事故死した。

#### (2) 尿検査

尿潜血、尿糖、尿蛋白およびpHは、とくに物によると思われる異常所見を認めなかつた。

#### (3) 血液学的検査

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、白血球数などは、いずれも正常範囲内での変動で、とくに薬物によると思われる異常所見は認められなかつた(表2)。

#### (4) 血液の臨床化学的検査

血漿蛋白質量、血中尿素窒素量、血糖量、血漿電解質濃度および血漿酵素活性(GOT, GPT, アルカリ性フォスファターゼ)は、いずれも正常範囲内での変動でとくに薬物によると思われる異常所見は認められなかつた。しかし、4g/kg投与群の雄2例にGOT値の上昇がみられたが、病理組織学的検査ではなんらの異常も認められなかつた(表2)。

#### (5) 剖検および臓器重量

薬物投与各群に盲腸の膨満がみられ、また2g/kg以上の投与群では、小腸および盲腸に多量のガス貯留が認められた。その他、対照群、500mg/kgおよび1g/kg投与群の雄各1例に水腎症が認められた以外、とくに異常所見は認められなかつた。

1g/kg以上の投与群の雄、2g/kg以上の投与群の雄の脾臓、腎臓および胸腺、4g/kg投与群の精巣の重量が対照群に比較して小さかつたが、これは体重の差によるもので、いずれも体重比では差は認められなかつた(表2)。

#### (6) 病理組織学的所見

生存例では、とくに薬物によると思われる異常所見は認められなかつた。

薬物により衰弱死した動物では、脾濾胞の萎縮、赤色髓の線維化、肝臓および腎臓に変化がみられたほか、肺、副腎および脳下垂体にうっ血のみられる例もあつた。

### 2. ラットに6か月間経口投与した実験

#### (1) 全身状態および体重増加度

250mg/kg投与群では、なんらの異常も認められなかつたが、500mg/kg以上の投与群では、投与開始約1週間後より、軟便ないし下痢が認められた。また、1g/kg以上の投与群では、全身の抑制症状、腹部膨満がみられ、2g/kg以上の投与群では、流涎、失禁および鼻出血が認められる例もあつた。

2g/kg投与の雌3例および4g/kg投与の雌雄各3例が、薬物のため衰弱死し、また、1g/kg投与の雄1例、2g/kg投与の雄1例および雌3例、4g/kg投与の雌1例が事故死した。

500mg/kg以下投与の雄の体重増加度は対照群に比し差は認められなかつたが、雌の薬物投与各群および1g/kg以上投与の雌は体重増加度が小さかつた。摂餌量は、対照群を含め各群に投与開始後一過性の減少がみられたが、いずれも1週間後には回復した。しかし、4g/kg投与群での雌は摂餌量の

表2 MFI-PC を1か月間経口投与したラットの体重変動・血液学的検査・臨床化学的検査・臓器重量体重比

項目	投与量 mg/kg	♂					♀				
		0	500	1,000	2,000	4,000	0	500	1,000	2,000	4,000
動物数		10	10	9	8	6	10	10	10	10	10
体重増加量		241 ±6.9	223 ±6.9	223 ±6.9	172 ±6.9	181 ±6.9	112 ±4.7	116 ±4.7	115 ±4.7	131 ±4.7	116 ±4.7
血液学的検査	ヘマトクリット値%	42 ±0.7	44 ±0.7	43 ±0.8	42 ±0.6	42 ±1.1	41 ±0.4	42 ±0.6	42 ±0.6	44 ±0.5	41 ±1.1
	ヘモグロビン量g/dl	14.2 ±0.2	14.4 ±0.3	14.3 ±0.3	13.6 ±0.3	13.3 ±0.4	14.1 ±0.2	13.9 ±0.2	14.5 ±0.3	14.7 ±0.3	14.3 ±0.4
	赤血球数×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	637 ±23.5	641 ±12.3	670 ±17.7	682 ±18.0	679 ±30.0	597 ±13.0	594 ±20.9	615 ±16.6	633 ±15.7	638 ±22.4
	白血球数×10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup>	155 ±7.4	139 ±11.6	128 ±7.5	101 ±5.6	107 ±10.4	107 ±8.0	111 ±7.5	94 ±7.6	97 ±10.1	93 ±8.2
	リンパ球%	95.7 ±1.3	95.0 ±1.2	95.3 ±1.0	92.3 ±3.1	82.0 ±6.6	94.8 ±1.4	91.0 ±3.8	92.8 ±1.2	94.7 ±1.4	90.7 ±2.2
	好中球%	3.0 ±0.9	4.3 ±1.0	4.1 ±0.8	6.8 ±2.8	16.5 ±6.3	3.7 ±1.4	8.1 ±3.8	5.5 ±0.9	4.2 ±1.2	8.1 ±2.1
	血漿蛋白質量g/dl	5.8 ±0.17	5.6 ±0.16	5.6 ±0.23	5.4 ±0.16	5.4 ±0.15	5.6 ±0.22	5.7 ±0.18	6.1 ±0.20	5.9 ±0.24	5.8 ±0.31
血中尿素窒素量mg/dl	18 ±0.9	19 ±0.6	18 ±1.3	18 ±1.4	20 ±3.7	20 ±1.3	17 ±0.8	18 ±0.8	18 ±0.7	20 ±1.1	
血糖量mg/dl	156 ±5.0	145 ±5.7	133 ±6.2	138 ±6.9	126 ±8.1	135 ±4.5	132 ±6.7	131 ±3.6	126 ±8.3	123 ±7.4	
臨床化学的検査	血漿電解質濃度mEq/l	Na	147 ±3.2	150 ±2.2	150 ±2.3	146 ±3.5	145 ±2.3	148 ±3.6	149 ±2.7	145 ±3.9	146 ±2.8
		K	4.8 ±0.19	4.5 ±0.13	4.5 ±0.30	4.4 ±0.27	4.4 ±0.17	4.2 ±0.10	4.1 ±0.16	4.1 ±0.10	4.0 ±0.09
	Cl	99 ±0.4	102 ±1.1	101 ±0.7	101 ±1.0	100 ±0.8	100 ±0.6	100 ±0.5	98 ±2.4	100 ±0.5	101 ±0.7
	GOT unit/ml	118 ±7.9	111 ±6.3	127 ±10.0	124 ±7.5	139 ±7.8	133 ±9.6	140 ±8.8	146 ±12.0	143 ±5.7	170 ±12.9
GPT unit/ml	32 ±1.8	28 ±1.5	30 ±3.0	33 ±3.5	36 ±2.8	34 ±2.1	34 ±2.5	41 ±5.2	32 ±2.5	37 ±2.8	
アルカリフォスファターゼunit/dl	32 ±5.0	28 ±2.8	25 ±3.1	30 ±1.6	37 ±4.9	29 ±3.2	27 ±2.4	27 ±2.2	22 ±3.0	25 ±2.8	
臓器重量体重比(%)	心臓	0.32 ±0.010	0.34 ±0.027	0.29 ±0.011	0.31 ±0.008	0.30 ±0.011	0.36 ±0.018	0.34 ±0.017	0.31 ±0.006	0.33 ±0.015	0.31 ±0.011
	脾臓	0.22 ±0.011	0.20 ±0.009	0.21 ±0.012	0.19 ±0.008	0.18 ±0.020	0.25 ±0.021	0.23 ±0.014	0.22 ±0.013	0.22 ±0.010	0.20 ±0.011
	肺臓	0.37 ±0.011	0.38 ±0.015	0.36 ±0.009	0.39 ±0.011	0.41 ±0.039	0.47 ±0.016	0.44 ±0.019	0.49 ±0.048	0.43 ±0.014	0.44 ±0.007
	肝臓	4.55 ±0.090	3.48 ±0.180	3.84 ±0.163	4.01 ±0.334	3.74 ±0.277	4.05 ±0.112	3.65 ±0.097	3.88 ±0.071	3.70 ±0.130	3.88 ±0.150
	腎臓	0.80 ±0.019	0.77 ±0.031	0.81 ±0.021	0.83 ±0.031	0.79 ±0.026	0.79 ±0.020	0.81 ±0.037	0.77 ±0.016	0.81 ±0.022	0.85 ±0.035
	胸腺	0.18 ±0.005	0.17 ±0.013	0.17 ±0.012	0.14 ±0.009	0.14 ±0.010	0.23 ±0.013	0.21 ±0.013	0.19 ±0.009	0.18 ±0.011	0.19 ±0.015
	副腎	0.012 ±0.0005	0.013 ±0.0008	0.014 ±0.0009	0.018 ±0.0015	0.017 ±0.0018	0.030 ±0.0016	0.027 ±0.0018	0.029 ±0.0014	0.028 ±0.0014	0.029 ±0.0017
	精巣または卵巣	0.880 ±0.0179	0.870 ±0.0298	0.876 ±0.0279	1.002 ±0.0386	0.916 ±0.0958	0.055 ±0.0040	0.046 ±0.0021	0.050 ±0.0033	0.051 ±0.0022	0.051 ±0.0057
	前立腺または子宮	0.21 ±0.006	0.14 ±0.015	0.21 ±0.021	0.16 ±0.028	0.15 ±0.021	0.20 ±0.016	0.16 ±0.009	0.16 ±0.023	0.16 ±0.010	0.16 ±0.014

±: 標準誤差

変動が大きかった。

## (2) 尿検査

尿潜血, 尿糖, 尿蛋白および pH は, とくに薬物によると思われる異常所見は認められなかった。

## (3) 血液学的検査

赤血球数, ヘマトクリット値, ヘモグロビン量,

白血球数などは, いずれも正常範囲内での変動で, とくに薬物によると思われる異常所見は認められなかった(表3)。

## (4) 血液の臨床化学的検査

血漿蛋白質量, 血中尿素窒素量, 血糖量, 血漿電解質濃度および血漿酵素活性(GOT, GPT, アル

カリ性フォスファターゼ)は、いずれも正常範囲内での変動で、とくに薬物によると思われる異常所見は認められなかつた(表3)。

しかし、250 mg/kg 投与群の雌1例に、血中尿素窒素量の上昇がみられ、病理組織学的検査では、間質性腎炎が認められた。

#### (5) 剖検および臓器重量

500 mg/kg 以上の投与各群に、盲腸の膨満がみられ、また 2g/kg 以上の投与群では、小腸および

盲腸に多量のガス貯留が認められた。

その他、対照群および薬物投与各群に肺臓のうつ血状態などが認められた以外、とくに異常所見は認められなかつた。

臓器重量は、2g/kg 以下の投与群では異常を認めなかつたが、4g/kg 投与群の雄では、精巣および副腎の肥大傾向が認められる例があつた。しかし、病理組織学的検査ではとくに異常所見は認められなかつた(表3)。

表3 MFI-PC を6か月間経口投与したラットの体重変動・血液学的検査・臨床化学的検査・臓器重量体重比

項目	♂						♀							
	0	250	500	1,000	2,000	4,000	0	250	500	1,000	2,000	4,000		
動物数	10	10	10	9	9	7	10	10	10	10	4	6		
体重増加量	492 ±23.9	424 ±20.3	426 ±19.8	342 ±9.7	366 ±31.3	274 ±27.2	212 ±13.9	182 ±10.0	176 ±13.1	153 ±8.6	150 ±9.4	166 ±6.5		
血液学的検査	ヘマトクリット値 %	53 ±1.0	51 ±0.7	52 ±1.3	51 ±0.9	53 ±1.1	50 ±1.9	49 ±1.1	47 ±0.7	47 ±1.0	50 ±2.0	48 ±1.2		
	ヘモグロビン量 g/dl	15.1 ±0.3	14.3 ±0.3	15.0 ±0.2	14.6 ±0.2	14.1 ±0.2	14.8 ±0.2	14.3 ±0.2	14.2 ±0.2	13.9 ±0.2	14.2 ±0.1	15.0 ±0.3	14.2 ±0.3	
	赤血球数 ×10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	837 ±18.1	821 ±15.2	818 ±11.3	814 ±20.7	828 ±25.9	815 ±14.2	741 ±16.2	735 ±16.9	743 ±16.8	735 ±18.0	759 ±27.2	680 ±32.8	
	白血球数 ×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	106 ±6.5	108 ±6.7	93 ±4.9	94 ±5.7	88 ±6.6	96 ±8.3	74 ±5.2	78 ±3.5	70 ±5.1	63 ±5.6	65 ±6.1	87 ±8.0	
	リンパ球 %	93.0 ±1.0	93.7 ±0.4	92.4 ±1.5	92.8 ±1.1	92.8 ±1.0	92.7 ±0.8	95.1 ±0.9	93.8 ±1.8	93.8 ±1.1	93.1 ±1.1	94.5 ±0.5	90.7 ±2.2	
好中球 %	4.6 ±1.0	4.1 ±0.3	5.4 ±1.2	5.7 ±0.9	4.9 ±0.8	5.1 ±0.5	4.2 ±0.7	4.9 ±1.6	5.2 ±1.0	5.2 ±0.8	3.3 ±0.9	8.0 ±2.2		
臨床化学的検査	血漿蛋白質量 g/dl	7.1 ±0.14	6.3 ±0.21	7.1 ±0.14	6.9 ±0.09	6.8 ±0.18	6.4 ±0.24	6.9 ±0.46	6.7 ±0.23	6.6 ±0.31	6.6 ±0.09	6.7 ±0.26	6.5 ±0.20	
	血中尿素窒素量 mg/dl	16 ±0.5	17 ±0.6	18 ±1.7	16 ±1.0	16 ±0.8	17 ±1.0	15 ±0.6	23 ±1.8	16 ±0.8	16 ±0.9	14 ±0.7	16 ±1.5	
	血糖量 mg/dl	136 ±7.2	124 ±7.9	121 ±5.0	121 ±5.0	125 ±5.7	129 ±12.4	123 ±5.2	119 ±3.4	124 ±5.8	119 ±6.1	118 ±7.6	114 ±2.5	
	血漿電解質濃度 mEq/l	Na	155 ±2.4	152 ±6.7	152 ±3.0	137 ±2.6	145 ±5.1	158 ±3.4	131 ±2.0	146 ±2.1	143 ±3.5	149 ±2.0	142 ±7.6	155 ±1.3
		K	4.2 ±0.25	3.5 ±0.22	3.8 ±0.10	3.7 ±0.10	3.6 ±0.12	4.1 ±0.23	3.3 ±0.10	3.7 ±0.13	3.3 ±0.16	3.2 ±0.14	3.0 ±0.17	3.3 ±0.16
	Cl	107 ±1.4	102 ±2.3	108 ±1.3	108 ±1.4	110 ±1.3	111 ±1.7	106 ±0.8	106 ±1.0	109 ±0.7	108 ±0.8	108 ±0.9	108 ±1.5	
	GOT unit/ml	99 ±5.4	108 ±5.1	118 ±8.1	114 ±8.9	128 ±7.7	131 ±11.6	110 ±9.6	92 ±1.4	86 ±5.8	58 ±3.3	68 ±10.9	66 ±11.0	
	GPT unit/ml	45 ±2.0	43 ±2.1	44 ±2.8	36 ±1.1	40 ±1.2	40 ±1.7	51 ±3.3	60 ±6.6	46 ±2.3	38 ±1.4	37 ±1.3	41 ±2.6	
	アルカリフォスファターゼ unit/dl	23 ±1.9	28 ±4.4	23 ±1.4	30 ±2.2	19 ±2.1	35 ±5.5	15 ±1.8	24 ±4.2	17 ±3.0	17 ±2.1	15 ±1.4	17 ±2.6	
	臓器重量体重比(%)	心臓	0.24 ±0.005	0.25 ±0.007	0.27 ±0.010	0.29 ±0.032	0.25 ±0.005	0.27 ±0.009	0.29 ±0.009	0.32 ±0.015	0.31 ±0.011	0.30 ±0.005	0.28 ±0.005	0.31 ±0.014
脾臓		0.14 ±0.012	0.14 ±0.006	0.14 ±0.008	0.15 ±0.008	0.14 ±0.008	0.17 ±0.008	0.17 ±0.012	0.18 ±0.012	0.17 ±0.010	0.15 ±0.007	0.15 ±0.017	0.17 ±0.009	
肺臓		0.32 ±0.016	0.34 ±0.012	0.34 ±0.027	0.38 ±0.027	0.35 ±0.024	0.38 ±0.014	0.45 ±0.029	0.44 ±0.013	0.44 ±0.026	0.47 ±0.032	0.50 ±0.051	0.48 ±0.043	
肝臓		3.47 ±0.123	3.23 ±0.071	3.23 ±0.070	3.22 ±0.060	3.13 ±0.102	3.26 ±0.193	3.15 ±0.100	2.97 ±0.054	2.99 ±0.074	3.01 ±0.064	3.18 ±0.192	3.51 ±0.157	
腎臓		0.59 ±0.015	0.59 ±0.018	0.61 ±0.015	0.62 ±0.017	0.58 ±0.023	0.68 ±0.025	0.64 ±0.019	0.74 ±0.075	0.64 ±0.021	0.64 ±0.018	0.70 ±0.018	0.64 ±0.026	
胸腺		0.04 ±0.004	0.04 ±0.003	0.04 ±0.004	0.04 ±0.004	0.04 ±0.003	0.03 ±0.002	0.06 ±0.007	0.06 ±0.006	0.05 ±0.005	0.05 ±0.002	0.05 ±0.008	0.06 ±0.008	
副腎		0.01 ±0.0004	0.009 ±0.0003	0.009 ±0.0003	0.011 ±0.0006	0.010 ±0.0008	0.013 ±0.0009	0.02 ±0.0010	0.02 ±0.0013	0.021 ±0.0011	0.020 ±0.0009	0.021 ±0.0010	0.023 ±0.0010	
精巣または卵巣		0.568 ±0.0461	0.557 ±0.0439	0.579 ±0.0371	0.688 ±0.0372	0.610 ±0.0494	0.845 ±0.0592	0.042 ±0.0039	0.046 ±0.0043	0.049 ±0.0048	0.039 ±0.0030	0.042 ±0.0029	0.047 ±0.0048	
前立腺または子宮		0.10 ±0.008	0.10 ±0.010	0.10 ±0.011	0.15 ±0.016	0.11 ±0.016	0.10 ±0.009	0.21 ±0.015	0.18 ±0.019	0.20 ±0.020	0.21 ±0.018	0.17 ±0.011	0.20 ±0.018	

±: 標準誤差

(6) 病理組織学的検査

生存例では、とくに薬物によると思われる異常所見は認められなかった。

薬物により衰弱死した動物では、肺臓のうつ血、消化器の出血および脾臓のリンパ濾胞の萎縮が共通して認められた。

催奇形実験

1. マウスに経口投与した実験

妊娠母体の体重増加度は薬物投与各群とも、やや減少した。妊娠18日目に母体を開腹して観察したが、平均着床数は薬物投与各群と対照群との間に有意の差を認めなかった。死胎仔率は1g/kg および4g/kg 投

与群で大きく、生仔平均体重はこれらの群でやや小さかつたが、2g/kg 投与群ではいずれも対照群と有意の差を認めず、したがって、投与量との間に相関性がみられなかった。胎仔の外形異常には口蓋破裂および内反足がみられたが、その発生率は対照群より少なかつた。胎仔の内臓および骨格については薬物投与群ともとくに問題とすべき異常は認められなかった(表4, 表5)。

出生後、離乳期までの観察では、哺育率が4g/kg 投与群で対照群よりやや小さかつたが、仔の平均体重、外形および内臓の異常発生率には有意の差は認められなかった(表6)。

表4 MFI-PC のマウス胎仔に及ぼす影響(経口投与)

(妊娠18日)

群	母体数	平均母体体重(g)		総床着数	総仔生数	死胎数	奇形数	奇形の種別(例数)	生仔平均体重(g)
		妊0	妊18日						
対照	18	30.9 ±0.41	55.4 ±1.07	228 (12.7) ±0.34	209 (11.6) ±0.45	19 <8.3>	10 <4.8>	内反足(3) 口蓋破裂(6) 外脳症, 内反足開眼症(1)	1.30 ±0.028
1g/kg	22	31.5 ±0.46	48.3* ±1.53	270 (12.3) ±0.45	227 (10.3) ±0.82	43* <15.9>	3 <1.3>	内反足(2) 口蓋破裂(1)	1.15* ±0.040
2g/kg	22	29.9 ±0.64	49.7* ±1.13	266 (12.1) ±0.31	235 (10.7) ±0.32	31 <11.7>	1* <0.4>	内反足(1)	1.22 ±0.036
4g/kg	22	31.8 ±0.50	50.7* ±1.22	277 (12.6) ±0.37	234 (10.6) ±0.67	43* <15.5>	7 <3.0>	口蓋破裂(7)	1.15* ±0.034

( ): 平均 < > : 発生率%

± : 標準誤差 \* : 対照群との間に有意差あり (P<0.05)

表5 MFI-PC のマウス胎仔の骨発生に及ぼす影響(経口投与)

(妊娠18日)

群	胎仔数	頸肋骨	14肋骨	頸椎々弓異常	胸骨核			その他の異常	
					第5未化骨	左右不相称	副胸骨	例数	型(例数)
対照	206	40 <19.4>	50 <24.3>	20 <9.7>	3 <1.5>	9 <4.4>	2 <1.0>	5 <2.4>	肋骨癒着(2) 胸骨核分離(2) 肋骨胸椎異常(1)
1g/kg	227	76* <33.5>	40 <17.6>	7* <3.1>	1 <0.4>	10 <4.4>	1 <0.4>	4 <1.8>	上後頭骨分離(1) 上後頭骨未化骨(1) 波状肋骨(1) 胸骨核分離(1)
2g/kg	234	61 <26.0>	31* <13.0>	16 <6.8>	0	3 <1.3>	3 <1.3>	4 <1.7>	胸骨核分離(2) 腰椎数5(1) 頸椎欠損(1)
4g/kg	230	68 <29.6>	44 <19.1>	6* <2.6>	0	6 <2.6>	7 <3.0>	11 <4.8>	腰椎数5(4) 腰椎と胸椎癒着(1) 胸骨核分離(3) 上後頭骨分離(1) 腰椎椎体異常(1) 肋骨異常(1)

< > : 発生率%

\* : 対照群との間に有意差あり (P<0.05)

2. ラットに経口投与した実験

妊娠母体の体重増加度は、薬物投与各群ともやや減少した。妊娠21日目に母体を開腹して観察したが、平均着床数は薬物投与各群と対照群との間に有意の差を認めなかつた。死胎仔率は1g/kg投与群でやや大き

く、生仔平均体重は2g/kg投与群でやや小さかつたが、いずれも投与量との間に相関性がみられなかつた。胎仔の外形異常は2g/kg投与群のみに、3例(兔唇、開眼、単眼を伴つた外脳症、内臓脱出および内反足)みられたが、発生率においては、対照群との間に有意

表6 MFI-PC をマウスに経口投与した生後離乳期に至る仔の発育状況

群	母体数	0日(出生時)		7日		14日		21日			
		産仔数	生仔数	生仔数	体重(g)	生仔数	体重(g)	生仔数	体重(g)	哺育率	内臓異常
対照	6	10.5 ±0.34	10.5	10.5	4.2 ±0.08	10.5	7.3 ±0.18	10.5	10.0 ±0.24	100	0
1g/kg	6	10.8 ±0.95	10.8	10.5	4.4 ±0.19	10.5	7.3 ±0.44	10.5	12.4 ±0.26	97.5	0
2g/kg	6	11.5 ±0.72	11.5	11.3	4.3 ±0.23	11.3	7.6 ±0.13	11.3	11.3 ±0.17	98.6	矮小腎(1)
4g/kg	6	11.2 ±0.28	11.2	10.7	4.2 ±0.31	9.7	8.4 ±0.69	9.7	12.3 ±0.46	87.1	膀胱水腫(1)

\* : 対照群との間に有意差あり (P<0.05)

表7 MFI-PC のラット胎仔に及ぼす影響 (経口投与)

(妊娠21日)

群	母体数	平均母体体重(g)		総着床数	総生仔数	死胎仔数	奇形数	奇形の種別 (例数)	生仔平均体重(g)
		妊娠0日	妊娠21日						
対照	22	288 ±7.0	431 ±9.7	316 (14.4) (±0.22)	298 (13.5) (±0.47)	18 <5.7>	1 <0.3>	無尾症(1)	5.33 ±0.048
0.5g/kg	23	279 ±7.5	390* ±10.7	314 (13.7) (±0.61)	295 (12.8) (±0.65)	19 <6.1>	0 <0>	—	5.20 ±0.118
1g/kg	22	299 ±7.0	413* ±7.4	333 (15.1) (±0.53)	294 (13.4) (±0.50)	39* <11.7>	0 <0>	—	5.16 ±0.092
2g/kg	22	295 ±5.9	379* ±10.2	325 (14.8) (±0.55)	296 (13.5) (±0.67)	29 <8.9>	3 <1.0>	外脳症, 兔唇, 開眼症 および単眼症(1) 内反足(1) 内臓脱出(1)	4.77* ±0.154

( ): 平均  
± : 標準誤差

< > : 発生率 %

\* : 対照群との間に有意差あり (P<0.05)

表8 MFI-PC のラット胎仔の骨発生に及ぼす影響 (経口投与)

(妊娠21日)

群	胎仔数	14肋骨	頸肋骨	頸椎異常	胸骨核			その他の異常	
					第5未化骨	左右不相称	副胸骨	例数	型(例数)
対照群	297	42 <14.1>	0 <0>	0 <0>	1 <0.3>	0 <0>	0 <0>	10 <3.4>	腰椎突起化骨不全(9) 腰椎数7(1)
0.5g/kg	283	41 <14.5>	0 <0>	0 <0>	5 <1.8>	0 <0>	0 <0>	12 <4.2>	腰椎突起化骨不全(10) 腰椎数7(2)
1g/kg	294	56 <19.1>	0 <0>	0 <0>	4 <1.4>	1 <0.3>	0 <0>	8 <2.7>	腰椎突起化骨不全(6) 腰椎数7(2)
2g/kg	293	58 <19.8>	1 <0.3>	0 <0>	8* <2.7>	4 <1.4>	0 <0>	28* <7.8>	腰椎突起化骨不全(2) 腰椎数7(2)

< > : 発生率 %

\* : 対照群との間に有意差あり (P<0.05)



の差を認めなかつた。また、胎仔の内臓および骨格についてはとくに問題とすべき異常は認められなかつた(表7, 表8)。

### 総括

急性毒性実験は ICR-JCL 系マウスおよび Sprague-Dawley-JCL 系ラットの雌雄をそれぞれ1群10匹として用い、静脈内、腹腔内、皮下および経口投与した。ウサギでは雄を1群3匹とし、また、イヌでは雌雄を1群3~6匹として静脈内および経口投与した。

MFI-PC を投与したマウスおよびラットは、いずれの投与方法でも自発運動の抑制、呼吸抑制および筋緊張の低下など、軽度の全身抑制症状が認められ、投与量を増加すると、これらの症状は強くなり、大量投与群では間代性痙攣、強直性痙攣あるいは跳躍性痙攣を伴ない、呼吸困難をおこして死亡した。なお経口投与群では下痢もみられた。ウサギおよびイヌでも、投与後に全身抑制症状が認められ、イヌでは嘔吐がみられた。

MFI-PC 投与後、短時間内に死亡した動物は、その全身抑制症状および剖検で、肺臓にうづつ血がみられたことから、死因は呼吸麻痺によるものと思われる。その他、ラットの腹腔内投与群では、全身衰弱による死亡例がみられたが、剖検で腹腔液のわずかな増加のほかには、とくに異常所見は認められなかつた。また、イヌの静脈内投与群で、2~3日間昏睡の後、死亡した例では、尿毒症様の症状が認められた。

亜急性および慢性毒性実験は、Sprague-Dawley-JCL 系ラットを1群雌雄各10匹を用いて、MFI-PC を1か月間(500 mg/kg, 1 g/kg, 2 g/kg, 4 g/kg)および6か月間(250 mg/kg, 500 mg/kg, 1 g/kg, 2 g/kg, 4 g/kg)経口投与して行なつた。実験動物はすべて恒温室で飼育し、随時全身状態を観察し、体重の測定および尿検査を行なつた。実験終了時、動物を屠殺して採血し、血液学的検査および血液の臨床化学的検査を行ない、また剖検および臓器重量の測定、病理組織学的検査を行なつた。

1か月および6か月実験とも、500 mg/kg 以上の投与群では、軟便ないし下痢および盲腸の膨満が認められ、また6か月実験の場合は、2 g/kg 以上の投与群に

おいて流涎、鼻出血および失禁が認められた。摂餌量および体重増加度は、1か月実験の場合は 2 g/kg 投与群の雄および 4 g/kg 投与群の雌雄、6か月実験の場合は 1 g/kg 以上の投与群で少なかつた。尿、血液および病理組織などの諸検査では、とくに MFI-PC によると思われる異常所見は認められなかつた。

また、MFI-PC に構造類似で、すでに広く使用されている Dicloxacillin sodium (MDI-PC) について行なつたわれわれのラット1か月間経口投与実験の成績と MFI-PC のそれとを比較検討すると、両者間にほとんど差は認められなかつた。

催奇形実験は、3~4か月令の ICR-JCL 系マウスおよび Sprague-Dawley-JCL 系ラットの子非産動物を用いた。マウスには妊娠7日目より、ラットには妊娠9日目よりそれぞれ6日間、MFI-PC を経口投与し、妊娠末期の胎仔の外形、内臓および骨格などを観察して対照群と比較した。マウスでの投与量は小量を 1 g/kg (臨床常用量の約50倍)、中間量を 2 g/kg、大量は可及的大量である 4 g/kg とした。ラットでは投与量決定のための亜急性毒性実験において、4 g/kg 投与で一時的に体重増加度の減少がみられたので、投与量は 500 mg/kg, 1 g/kg および 2 g/kg とした。なお、マウスでは各投与群の数母体に自然分娩させ、出生後の哺育率、仔の外形および内臓などについても観察を行なつた。

これらの実験結果から、MFI-PC には催奇形作用は認められなかつた。

### 結語

MFI-PC の実験動物に対する毒性および胎仔への影響につき検討した。

急性毒性実験では、静脈内投与による LD<sub>50</sub> は 0.68 g/kg 以上、経口投与では 7.6 g/kg 以上(マウス、ラット、ウサギおよびイヌ)であつた。

亜急性および慢性毒性実験で、とくに MFI-PC によると思われる異常所見は認められなかつた。

また、妊娠動物(ラット、マウス)に適用された際の胎仔への影響を検討したところ、催奇形作用は認められなかつた。

TOXICITY AND REPRODUCTION STUDIES OF FLUCLOXACILLIN  
SODIUM IN LABORATORY ANIMALS

NOBUO WATANABE, TORU NAKAI, KOKI IWANAMI & TOSHIYUKI FUJII  
Research Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka

Flucloxacillin sodium, a new isoxazolyl derivative of penicillin, has received extensive toxicological and reproductive investigation.

In laboratory animals, *i.e.* mice, rats, rabbits and dogs, the LD<sub>50</sub> values were more than 0.67 g/kg by the intravenous route and more than 7.6 g/kg by oral route.

No abnormalities were found in subacute and chronic oral toxicity studies in rats.

No adverse effects were observed upon the foetuses of mice and rats.