

投薬開始1週後と終了前に18時間または24時間尿を採取して、尿量、尿蛋白、尿糖、 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、尿素窒素およびクレアチンを測定したが、いずれの実験群にも薬物によると思われる異常はなかった。

1-4. 血液学的所見

赤血球数、ヘマトクリット値、血色素量、白血球数、白血球型別百分比および血液凝固時間を測定したが、いずれの投薬群にも異常は認められなかった。

1-5. 血液生化学的所見

血糖、 Ca^{++} 、無機燐、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、Al-P、LDH、GOT、GPT、 Na^+ 、 K^+ および Cl^- について検討したが、雌雄のいずれの投薬群にも著変は認められなかった。

1-6. 剖検ならびに病理組織学的所見

臓器重量：雄では心重量の減少が3,000および5,000mg/kg群（体重比では5,000mg/kg群）に、肝重量の減少が1,000mg/kg以上の群（体重比では300mg/kg以上の群）に、胸腺重量の減少が300mg/kg以上の群に認められた。雌では心、肝および胸腺重量の減少傾向が各投薬群に認められた。その他の臓器には、雌雄とも異常はなかった（Table 1）。

剖検所見：1,000mg/kg以上の雌雄各群に盲腸の明らかな拡張が認められた。その他の臓器にはなんらの変化も観察されなかった。

病理組織学的所見：心、肺、肝、腎、脾、膵、胃、盲腸、下垂体、甲状腺、副腎、精巣、卵巣および骨髄について検討したが、薬物によると思われる変化は認められなかった。

2. 慢性毒性試験

2-1. 一般症状

いずれの投薬群にも外観、行動などに異常は認められなかった。

2-2. 体重および飼料摂取量

各投薬群の体重の推移は雌雄でやや異なり、雄では各投薬群の体重増加が対照群よりもやや大きく、とくに3,200mg/kg群では投薬期間の後半に有意の差がみられた。雌では逆に各投薬群の体重増加が少なく、200および800mg/kg群では投薬期間の前半から中期にわたって有意の差がみられた（Fig. 2, 3）。飼料摂取量は雄では体重の変化とほぼ平行的な推移を示した。雌では投薬期間の前半で各投薬群の摂餌量がわずかに減少したが、中期以降では対照群と差はなかった。

Fig. 2 Body weight changes in male rats treated with pipemidic acid for 6 months

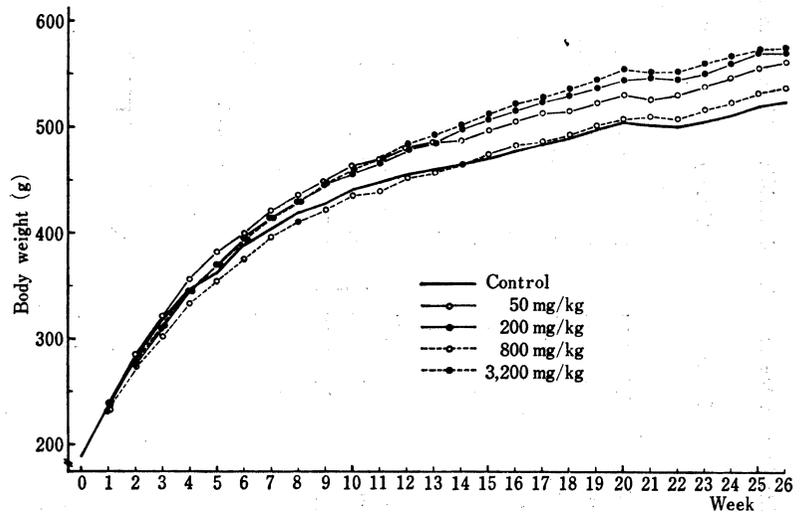


Fig. 3 Body weight changes in female rats treated with pipemidic acid for 6 months

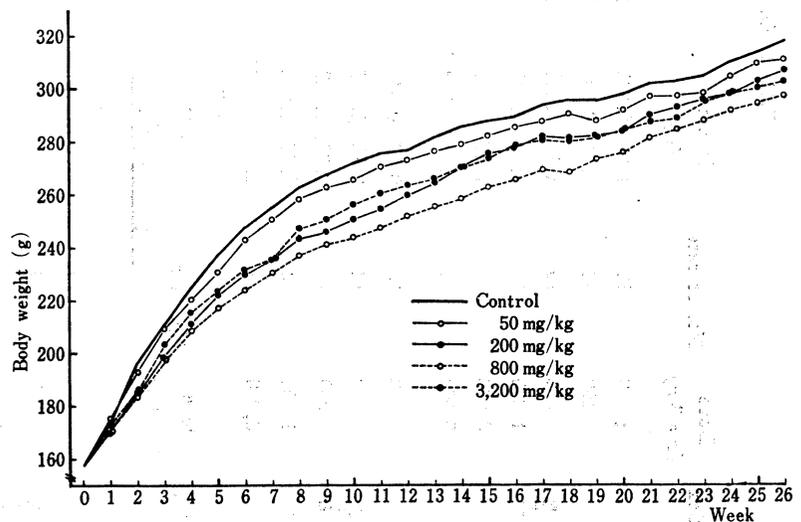


Table 1 Organ weights in rats treated with pipemidic acid for 1 month

| Sex | Dose (mg/kg) | No. of rats | Heart (g) | Lung (g) | Liver (g) | Kidney (g) | Spleen (g) | Brain (g) | Submaxillary gland (g) |
|--------|--------------|-------------|--------------|------------|-------------|-------------|------------|-------------|------------------------|
| | | | | | | | | | |
| Male | 0 | 10 | 1.20±0.040 | 1.33±0.037 | 14.7±0.64 | 2.45±0.070 | 0.75±0.036 | 1.92±0.036 | 0.55±0.035 |
| | 100 | 10 | 1.11±0.045 | 1.27±0.045 | 13.4±0.74 | 2.50±0.099 | 0.75±0.043 | 1.92±0.029 | 0.60±0.093 |
| | 300 | 10 | 1.15±0.040 | 1.30±0.047 | 13.0±0.51 | 2.42±0.080 | 0.76±0.047 | 1.90±0.027 | 0.69±0.127 |
| | 1,000 | 10 | 1.12±0.049 | 1.28±0.044 | 12.7±0.65* | 2.46±0.077 | 0.79±0.019 | 1.87±0.055 | 0.72±0.098 |
| | 3,000 | 10 | 1.07±0.037* | 1.23±0.050 | 12.7±0.65* | 2.39±0.097 | 0.77±0.028 | 1.87±0.030 | 0.60±0.056 |
| | 5,000 | 10 | 1.02±0.033** | 1.24±0.052 | 11.6±0.39** | 2.31±0.058 | 0.73±0.036 | 1.94±0.041 | 0.60±0.086 |
| Female | 0 | 12 | 0.86±0.041 | 1.01±0.041 | 7.9±0.34 | 1.59±0.056 | 0.57±0.034 | 1.87±0.029 | 0.53±0.033 |
| | 100 | 12 | 0.78±0.037 | 0.92±0.033 | 7.5±0.26 | 1.55±0.062 | 0.55±0.040 | 1.77±0.019* | 0.44±0.024 |
| | 300 | 12 | 0.80±0.029 | 0.95±0.031 | 7.2±0.16 | 1.54±0.034 | 0.56±0.025 | 1.84±0.024 | 0.50±0.024 |
| | 1,000 | 12 | 0.77±0.023 | 0.97±0.016 | 7.4±0.25 | 1.54±0.034 | 0.56±0.026 | 1.83±0.025 | 0.48±0.019 |
| | 3,000 | 12 | 0.75±0.028* | 0.97±0.052 | 7.0±0.22* | 1.56±0.059 | 0.60±0.041 | 1.81±0.024 | 0.46±0.026 |
| | Male | 0 | 10 | 10.8±0.65 | 16.7±0.78 | 649±32.2 | 45.5±1.78 | 3.17±0.067 | 0.85±0.012 |
| 100 | | 10 | 11.6±0.70 | 18.2±1.13 | 587±40.7 | 45.0±1.77 | 3.16±0.089 | 0.91±0.029 | 1.14±0.075 |
| 300 | | 10 | 11.7±0.42 | 17.2±0.71 | 487±30.0** | 48.7±2.89 | 3.16±0.081 | 0.83±0.025 | 1.15±0.082 |
| 1,000 | | 10 | 11.0±0.75 | 17.6±1.12 | 503±37.1** | 53.6±1.97** | 3.35±0.088 | 0.89±0.036 | 1.02±0.090 |
| 3,000 | | 10 | 11.6±0.45 | 20.0±1.81 | 512±37.3* | 51.6±2.33 | 3.34±0.151 | 0.88±0.031 | 1.18±0.070 |
| 5,000 | | 10 | 10.7±0.37 | 19.3±1.36 | 476±30.1** | 50.7±3.32 | 3.29±0.154 | 0.81±0.032 | 1.19±0.090 |
| Female | 0 | 12 | 13.4±0.47 | 15.8±1.17 | 467±20.2 | 59.2±2.55 | 76.8±3.49 | 0.59±0.058 | |
| | 100 | 12 | 14.1±0.62 | 13.2±0.86 | 379±24.7* | 55.8±2.04 | 81.3±3.06 | 0.62±0.057 | |
| | 300 | 12 | 11.6±0.60* | 13.8±0.59 | 412±23.3 | 53.1±1.92 | 82.8±4.47 | 0.50±0.037 | |
| | 1,000 | 12 | 12.7±0.87 | 14.8±0.76 | 380±20.8** | 54.6±1.42 | 78.9±4.17 | 0.49±0.026 | |
| | 3,000 | 12 | 11.7±0.58* | 14.1±0.95 | 387±18.6** | 58.1±1.06 | 81.2±3.34 | 0.48±0.036 | |

All values represent means±S.E. * P<0.05, ** P<0.01

2-3. 尿所見

亜急性毒性試験の場合と同様の方法で月1回程度の尿検査を実施した。いずれの項目にも一定の異常傾向はみられなかった。

2-4. 血液学的所見

亜急性毒性試験の項目と血小板数を検討した。雌の投薬群に2, 3の有意な変化がみられたが、薬物によると思われる異常はなかった (Table 2)。

2-5. 血液生化学的所見

いずれの項目にも異常と思われる所見は認められなかった (Table 3)。

2-6. 剖検ならびに病理組織学的所見

臓器重量：雌雄ともに薬物投与群の盲腸重量に dose response の明らかな増加が認められた。その他の臓器重量に薬物によると思われる異常はなかった (Table 4)。

剖検所見：上述のように盲腸の拡張が薬物投与群の多数例に認められたが、他の臓器に特異な病変はみられず、尾長および大腿骨の長さに対する影響も全く認めら

れなかった。

病理組織学的所見：心、肺、肝、腎、脾、膵、胃、盲腸、下垂体、甲状腺、副腎、精巣、卵巣および骨髄を含めた大腿骨遠位端と上腕骨近位端について検討したが、薬物によると思われる変化は認められなかった。

なお、盲腸の拡張は休薬1カ月後の剖検ではほとんど認められなかった。

総括ならびに考察

亜急性毒性試験ではSD系ラットの雌雄それぞれに Pipemidic acid の 100, 300, 1,000 および 3,000 mg/kg を、さらに雄ラットに対しては 5,000 mg/kg をも加えて1日1回、30日間強制経口投与した。その結果、Pipemidic acid の大量投与群において心、肝および胸腺重量の軽度の減少と盲腸の拡張が認められたが、その他の異常所見はみられなかった。

心、肝および胸腺には形態学的変化がなく、これらの機能あるいは病態を反映する検査項目に異常がみられないこと、また、慢性毒性試験の成績でもこれらの臓器に

Table 2 Hematological analysis in rats treated with pipemidic acid for 6 months

| Sex | Dose (mg/kg) | No. of rats | Differential counts of WBC (%) | | | | | Clotting time (sec.) | Platelet (10 ³ /mm ³) |
|--------|--------------|-------------|---|-----------|--------------|------------|-------------|---|--|
| | | | B | E | N | L | M | | |
| Male | 0 | 10 | RBC (10 ⁴ /mm ³) | | | Ht. (%) | Hgb. (g/dl) | WBC (10 ² /mm ³) | |
| | 50 | 10 | 850 ± 9.6 | 51 ± 0.7 | 15.8 ± 0.22 | 162 ± 13.3 | | | |
| | 200 | 10 | 842 ± 15.4 | 49 ± 0.9 | 15.8 ± 0.25 | 139 ± 7.5 | | | |
| | 800 | 10 | 858 ± 18.4 | 51 ± 0.9 | 15.6 ± 0.23 | 155 ± 11.2 | | | |
| | 3,200 | 10 | 834 ± 16.7 | 50 ± 1.4 | 16.0 ± 0.19 | 127 ± 13.2 | | | |
| Female | 0 | 10 | 862 ± 25.9 | 51 ± 0.8 | 15.5 ± 0.38 | 161 ± 15.3 | | | |
| | 50 | 10 | 838 ± 15.7 | 49 ± 0.7 | 16.5 ± 0.18 | 111 ± 5.2 | | | |
| | 200 | 10 | 806 ± 17.7 | 47 ± 0.6* | 15.9 ± 0.15* | 109 ± 7.2 | | | |
| | 800 | 10 | 813 ± 16.9 | 48 ± 0.8 | 16.2 ± 0.24 | 107 ± 5.3 | | | |
| | 3,200 | 10 | 819 ± 19.0 | 48 ± 0.8 | 16.0 ± 0.29 | 98 ± 8.2 | | | |
| Male | 0 | 10 | 811 ± 16.1 | 47 ± 0.8 | 16.1 ± 0.35 | 101 ± 6.3 | | | |
| | 50 | 10 | 0.1 | 3.3 | 13.5 | 82.7 | 0.4 | 47 ± 3.5 | 429 ± 40.8 |
| | 200 | 10 | 0 | 2.6 | 15.7 | 81.4 | 0.3 | 58 ± 4.7 | 444 ± 33.4 |
| | 800 | 10 | 0 | 2.4 | 16.9 | 80.3 | 0.4 | 53 ± 3.4 | 436 ± 28.7 |
| | 3,200 | 10 | 0 | 1.5 | 13.9 | 84.3 | 0.3 | 57 ± 4.0 | 438 ± 27.6 |
| Female | 0 | 10 | 0 | 1.9 | 17.9 | 79.9 | 0.3 | 59 ± 3.8 | 423 ± 27.0 |
| | 50 | 10 | 0 | 2.5 | 11.0 | 86.4 | 0.1 | 49 ± 5.1 | 451 ± 35.1 |
| | 200 | 10 | 0 | 1.8 | 11.8 | 87.3 | 0.1 | 66 ± 5.4 | 412 ± 26.1 |
| | 800 | 10 | 0 | 2.4 | 12.8 | 84.6 | 0.1 | 60 ± 3.3 | 406 ± 27.0 |
| | 3,200 | 10 | 0 | 2.7 | 13.6 | 84.6 | 0.1 | 59 ± 5.1 | 354 ± 26.7* |
| | | | 0 | 2.3 | 11.0 | 86.7 | 0 | 54 ± 5.1 | 395 ± 45.3 |

All values represent means or means ± S.E. * P < 0.05

Table 3 Blood biochemical analysis in rats treated with pipemidic acid for 6 months

| Sex | Dose (mg/kg) | No. of rats | Glucose (mg%) | Ca ⁺⁺ (mg%) | Inorganic P (mg%P) | Urea N (mg%) | Creatinine (mg%) | Total cholesterol (mg%) | Total protein (g%) | Albumin (g%) |
|--------|--------------|-------------|---------------|------------------------|--------------------|--------------|------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| Male | 0 | 10 | 100±2.3 | 10.7±0.16 | 5.6±0.02 | 20±0.7 | 0.6±0.03 | 84±3.8 | 6.3±0.09 | 2.7±0.06 |
| | 50 | 10 | 101±2.1 | 10.4±0.08 | 5.6±0.24 | 21±0.5 | 0.6±0.03 | 82±6.0 | 6.1±0.10 | 2.6±0.04 |
| | 200 | 10 | 103±2.1 | 10.7±0.05 | 5.7±0.27 | 21±0.8 | 0.7±0.06 | 91±5.7 | 6.3±0.11 | 2.6±0.08 |
| | 800 | 10 | 104±1.2 | 10.8±0.32 | 6.6±0.53 | 21±0.7 | 0.6±0.02 | 84±5.2 | 6.2±0.11 | 2.7±0.07 |
| | 3,200 | 10 | 102±1.7 | 10.6±0.11 | 5.7±0.23 | 21±1.0 | 0.6±0.04 | 98±6.4 | 6.2±0.11 | 2.6±0.09 |
| Female | 0 | 10 | 99±2.5 | 10.3±0.13 | 5.7±0.27 | 21±1.0 | 0.7±0.03 | 93±3.6 | 6.3±0.18 | 3.4±0.07 |
| | 50 | 10 | 96±1.6 | 10.1±0.15 | 5.7±0.25 | 21±0.5 | 0.7±0.03 | 88±3.7 | 6.2±0.15 | 3.4±0.09 |
| | 200 | 10 | 101±2.1 | 10.5±0.09 | 5.4±0.55 | 21±0.8 | 0.7±0.04 | 103±5.3 | 6.2±0.11 | 3.5±0.20 |
| | 800 | 10 | 99±2.7 | 10.5±0.06 | 5.8±0.48 | 21±1.2 | 0.7±0.04 | 95±3.4 | 6.2±0.17 | 3.4±0.12 |
| | 3,200 | 10 | 96±1.9 | 10.3±0.13 | 5.7±0.43 | 21±0.8 | 0.7±0.03 | 105±4.2 | 6.3±0.17 | 3.4±0.09 |
| Sex | Dose (mg/kg) | No. of rats | A/G | Total bilirubin (mg%) | Al-P (mU/ml) | LDH (mU/ml) | GOT (mU/ml) | GPT (KU) | Na ⁺ (mEq/l) | K ⁺ (mEq/l) |
| Male | 0 | 10 | 0.75±0.027 | <0.1 | 120±9.5 | 207±25.7 | 186±17.6 | 57±11.8 | 144±3.5 | 3.9±0.17 |
| | 50 | 10 | 0.75±0.032 | <0.1 | 123±10.2 | 255±44.5 | 184±14.2 | 53±8.5 | 142±3.5 | 3.7±0.12 |
| | 200 | 10 | 0.71±0.034 | <0.1 | 120±11.9 | 259±39.1 | 203±19.9 | 62±12.3 | 141±3.2 | 4.0±0.17 |
| | 800 | 10 | 0.76±0.025 | <0.1 | 124±7.6 | 274±53.0 | 188±19.7 | 43±6.1 | 143±1.8 | 4.2±0.45 |
| | 3,200 | 10 | 0.70±0.026 | <0.1 | 135±10.7 | 214±26.5 | 187±24.5 | 54±13.0 | 144±2.3 | 3.8±0.10 |
| Female | 0 | 10 | 1.16±0.041 | <0.1 | 65±7.6 | 296±53.0 | 238±29.7 | 41±10.5 | 151±0.7 | 3.6±0.18 |
| | 50 | 10 | 1.23±0.053 | <0.1 | 81±10.9 | 257±37.8 | 241±22.4 | 34±3.0 | 150±0.7 | 3.6±0.14 |
| | 200 | 10 | 1.66±0.462 | <0.1 | 73±7.1 | 227±29.8 | 224±22.6 | 35±5.7 | 151±0.5 | 3.6±0.10 |
| | 800 | 10 | 1.20±0.053 | <0.1 | 90±11.5 | 235±36.2 | 244±23.1 | 32±3.2 | 151±0.9 | 3.6±0.10 |
| | 3,200 | 10 | 1.20±0.041 | <0.1 | 79±10.8 | 214±36.9 | 219±21.9 | 34±4.9 | 149±0.7 | 3.5±0.09 |

All values represent means±S.E.

Table 4 Organ weights in rats treated with pipemidic acid for 6 months

| Sex | Dose (mg/kg) | No. of rats | Heart (g) | Lung (g) | Liver (g) | Kidney (g) | Spleen (g) | Brain (g) | Submaxillary gland (g) | Pituitary (mg) | | |
|--------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|------------|------------|----------------|------------------------|------------------|--------------|-----------|
| | | | | | | | | | | | | |
| Male | 0 | 10 | 1.46±0.027 | 1.38±0.038 | 17.9±0.65 | 3.14±0.146 | 0.75±0.033 | 2.07±0.017 | 0.65±0.036 | 12.4±0.65 | | |
| | 50 | 10 | 1.45±0.054 | 1.43±0.049 | 20.2±1.18 | 3.29±0.128 | 0.83±0.035 | 2.08±0.023 | 0.67±0.051 | 12.3±0.94 | | |
| | 200 | 10 | 1.55±0.044 | 1.42±0.020 | 20.8±0.89* | 3.44±0.099 | 0.84±0.023 | 2.12±0.017 | 0.59±0.032 | 13.2±0.57 | | |
| | 800 | 10 | 1.37±0.058 | 1.43±0.066 | 18.0±1.19 | 3.20±0.196 | 0.72±0.045 | 2.08±0.032 | 0.65±0.041 | 12.3±0.65 | | |
| | 3,200 | 10 | 1.50±0.051 | 1.58±0.073 | 19.6±1.02 | 3.46±0.161 | 0.88±0.039 | 2.11±0.025 | 0.71±0.045 | 12.5±0.54 | | |
| Female | 0 | 10 | 0.95±0.046 | 1.08±0.024 | 9.5±0.42 | 1.84±0.054 | 0.52±0.026 | 1.87±0.027 | 0.43±0.030 | 13.6±0.69 | | |
| | 50 | 10 | 0.93±0.020 | 1.00±0.020* | 9.2±0.28 | 1.74±0.046 | 0.50±0.019 | 1.82±0.025 | 0.43±0.019 | 13.6±0.60 | | |
| | 200 | 10 | 0.89±0.029 | 1.00±0.021* | 8.7±0.30 | 1.71±0.055 | 0.50±0.018 | 1.84±0.025 | 0.48±0.020 | 12.7±0.60 | | |
| | 800 | 10 | 0.92±0.027 | 1.04±0.029 | 8.8±0.16 | 1.74±0.033 | 0.48±0.014 | 1.84±0.023 | 0.42±0.014 | 11.9±0.43 | | |
| | 3,200 | 10 | 0.95±0.055 | 1.03±0.030 | 9.1±0.28 | 1.80±0.047 | 0.49±0.023 | 1.86±0.015 | 0.45±0.023 | 14.1±0.43 | | |
| Sex | Dose (mg/kg) | No. of rats | Thyroid (mg) | Thymus (g) | Adrenal (mg) | Testis (g) | | Epididymis (g) | | Semi. vesic. (g) | Prostate (g) | Cecum (g) |
| | | | | | | Ovary (mg) | Uterus (g) | | | | | |
| Male | 0 | 10 | 24.3±2.11 | 0.18±0.022 | 46.6±1.07 | 3.28±0.147 | 1.24±0.040 | 2.06±0.167 | 0.68±0.082 | 7.2±0.49 | | |
| | 50 | 10 | 26.6±1.69 | 0.31±0.090 | 53.2±1.66 | 3.49±0.116 | 1.33±0.051 | 1.76±0.062 | 0.64±0.037 | 9.2±0.47* | | |
| | 200 | 10 | 27.2±1.39 | 0.24±0.018 | 57.7±3.14 | 3.53±0.101 | 1.31±0.055 | 1.95±0.201 | 0.84±0.098 | 10.4±0.73** | | |
| | 800 | 10 | 24.1±1.03 | 0.27±0.042 | 52.0±2.65 | 3.43±0.096 | 1.31±0.050 | 1.88±0.135 | 0.58±0.047 | 12.9±1.05** | | |
| | 3,200 | 10 | 28.5±1.83 | 0.23±0.030 | 52.4±1.67 | 3.51±0.102 | 1.36±0.040 | 2.03±0.104 | 0.70±0.088 | 14.9±0.92** | | |
| Female | 0 | 10 | 18.4±0.82 | 0.21±0.021 | 57.5±1.42 | 68.0±4.06 | 0.78±0.062 | | | 4.3±0.33 | | |
| | 50 | 10 | 17.6±1.09 | 0.18±0.016 | 59.2±1.72 | 66.6±3.88 | 0.70±0.061 | | | 5.6±0.31* | | |
| | 200 | 10 | 17.7±1.10 | 0.19±0.011 | 59.3±2.00 | 65.6±4.71 | 0.65±0.038 | | | 7.5±0.43** | | |
| | 800 | 10 | 19.3±1.30 | 0.16±0.011 | 55.6±2.07 | 64.2±3.01 | 0.74±0.061 | | | 8.4±0.48** | | |
| | 3,200 | 10 | 18.0±1.41 | 0.18±0.016 | 57.8±2.91 | 67.2±4.87 | 0.68±0.054 | | | 9.9±0.69** | | |

All values represent means±S.E. * P<0.05, ** P<0.01

変化のみられないことから、該重量減少に毒性的意義はないと考えられる。盲腸の拡張については病理組織学的変化を伴うものではなく、またラットに Cephalexin²⁾, Carbenicillin³⁾, マウスに Penicillin, Oxytetracycline, Kanamycin⁴⁾ を投与したときにも認められることが報告されている。したがって、この拡張は抗菌性物質の投与により、腸内細菌叢に変化をきたした⁴⁾ 結果、惹起された現象と考えられる。なお、イヌ⁵⁾, サル⁶⁾ に本剤を投与したときにはこの拡張は認められなかった。

慢性毒性試験ではSD系ラットに Pipemidic acid の 50, 200, 800 および 3,200 mg/kg を1日1回、6ヵ月間強制経口投与した。その結果、体重増加は雄では Pipemidic acid 投与群で軽度促進され、雌では逆に軽度抑制された。この現象は投与1ヵ月目においてすでに認められたが、亜急性毒性試験の場合にはみられていないこと、雌雄で逆の現象がみられており、かつ内分泌臓器、生殖器などになんらの変化を認めていないこと、dose response がないことなどから薬物投与による変化ではなく、むしろ動物側の要因に基づくものと思われる。その他、盲腸の拡張が亜急性毒性試験の場合と同様に認められた。それ以外の項目に異常はなかった。

以上の成績から、本剤のラットにおける亜急性および慢性毒性はきわめて弱く、本剤の類似化合物 Piromidic acid あるいは Nalidixic acid のラットにおける毒性⁷⁾ との比較においても、その毒性は弱いと考えられる。

稿を終わるにあたり、本実験に終始協力された矢寺成次、殿井哲史、近藤澄子の諸氏に深謝します。

(本研究期間は昭和47年12月から50年4月である。)

文 献

- 1) 清水当尚, 高瀬善行, 中村信一, 片江宏巳, 南明, 中田勝久, 井上 了, 石山正光, 久保雄嗣: Pipemidic acid の抗菌作用。Chemotherapy 23(9): 2659~2667, 1975
- 2) 峰下鉄雄, 村岡義博, 矢原 功, 狗田忠義, 上原今朝夫, 倉本ユミノ, 岡 英子, 川口順子, 岡田照子: マウスおよびラットにおける Cephalexin の毒性試験。基礎と臨床 3: 390~416, 1969
- 3) 野口曼弘, 中村 尚, 大脇康雄, 杉本省三, 酒井健夫, 橋 正克, 白沢春之: Carbenicillin indanyl sodium の毒性試験。Chemotherapy 23(2): 572~582, 1975
- 4) SAVAGE, D. C. & R. DUBOS: Alterations in the mouse cecum and its flora produced by antibacterial drugs. J. Exp. Med. 128: 97~110, 1968
- 5) 仙田博美, 松岡信男, 藤本勝造, 矢寺成次, 大西久美雄, 辰巳 熙: Pipemidic acid の毒性学的研究, 第3報, イヌにおける亜急性ならびに慢性毒性試験。Chemotherapy 23(9): 2748~2764, 1975
- 6) 仙田博美, 矢寺成次, 藤本勝造, 大西久美雄, 辰巳 熙: Pipemidic acid の毒性学的研究, 第4報, サルにおける亜急性毒性試験。Chemotherapy 23(9): 2765~2770, 1975
- 7) 仙田博美, 大西久美雄, 岡 武哲, 辰巳 熙: Piromidic acid の毒性学的検討。Chemotherapy 19(5): 404~421, 1971

TOXICOLOGICAL STUDIES ON PIPEMIDIC ACID
II. SUBACUTE AND CHRONIC TOXICITY STUDIES IN RATS

HIROMI SENDA, SHOZO FUJIMOTO,
KUMIO OHNISHI and HIROSHI TATSUMI

Research and Development Division, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.

Subacute and chronic toxicity studies on pipemidic acid (PPA) were performed in male and female rats.

In rats given PPA at daily oral doses of 100, 300, 1,000, 3,000 and 5,000 (male only) mg/kg/day for 30 days, no abnormalities were observed except for a slight decrease in weights of heart, liver and thymus, and the dilatation of cecum at high doses. The decrease in organ weight was not accompanied by histopathological abnormalities, and the dilatation of cecum was similar to that commonly observed after long-term administration of antibiotics.

In rats given PPA at daily oral doses of 50, 200, 800 and 3,200 mg/kg/day for 6 months, no abnormalities were observed except for a slight variation in body weight gain and the dilatation of cecum. These results indicate that the oral toxicity of PPA is low in rats.