

Cefsulodin (SCE-129) の亜急性および慢性毒性試験

高野 喜一

武田薬品工業株式会社中央研究所薬劑安全性研究所

Cefsulodin (SCE-129, CFS) は緑膿菌に対して有効な cephalosporin 系抗生物質として開発された新医薬品である。本剤の亜急性および慢性毒性試験を各種の実験動物を用いて実施したので、その結果の概要を報告する。

I. 材料および方法

実施した9種の試験の内容を Table 1 に要約した。

1. 使用動物

a) ラット：日本クレア産の JCL : Fischer ラットおよび当薬劑安全性研究所において閉鎖環境下で生産された Ta : Wistar ラットを用いた。いずれも、1週間一般症状の観察を行って異常の認められなかった動物について、5週齢から投薬実験を開始した。同性の2匹ずつを金属ケージに入れ、室温 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ の閉鎖環境動物室内で飼育した。飼料には固型飼料 (CE-2, 日本クレア) を高圧加熱滅菌 (121°C , 20分) 後細粉化したものを用い、水道水とともに自由に摂取させた。

b) ウサギ：6~7ヵ月齢の雌 JW-NIBS ウサギ (日本生物科学研究所) を使用した。自動水洗式個別金属ケージに入れ、室温 $22 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ の動物室内で飼育した。毎日1匹あたり固型飼料 (NRT-1, 日本生物科学研究所) 300g、および週1回適量の野菜 (ニンジン・キャベツ) を与え、水道水を自由に摂取させた。

c) イヌ：6~7ヵ月齢のビーグル犬 (日本 EDM) を使用した。これらの動物は、3週齢時にイヌジステンパーおよび伝染性肝炎の混合ワクチンの接種をうけ、購入時 (5~6ヵ月齢) におけるブルセラ・カニス (血清) および内部寄生虫 (糞便) の検査結果はいずれも陰性であった。動物は自動水洗式個別金属ケージに入れ、室温 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ の動物室内で飼育した。飼料には、固型飼料 (CD-5, 日本クレア, 雄, 270g ; 雌, 250g) と缶詰肉 (Kalkan®, Kalkan Foods Co. 雌雄とも各100g) を混合し、毎日1回投薬処置直後に与えた。また、給水ノズルから水道水を自由に摂取させた。

d) サル：4歳以上の成熟カニクイザル (*Macaca irus*, インドネシア産) を使用した。これらのサルは輸入後、静岡県実験動物農業協同組合で約2ヵ月間の検疫 (ツベルクリン反応, 細菌性赤痢その他の主要疾病検査)

を受け、さらに当研究所において2~4週間の同種の検疫と健康管理 (体重測定, 一般症状, 血液検査) とを行ったものである。

2. 検体およびその投与方法

CFS (Lot Nos. 109~191) は、使用時毎に、検体重量の0.2~0.35%に相当する注射用 NaHCO_3 を加えた局方生理食塩液で溶解した (pH 6.0~6.5)。各実験における溶液の濃度および検体投与量を Table 1 に示した。対照群には、Table には記載していないが、局方生理食塩液を実験群におけると同じ経路で投与した。

筋肉内注射 (i.m.) の場合は、いずれの動物種においても、大腿筋肉内に左右交互に、またイヌにおける静脈内注射 (i.v.) は、橈側皮静脈に左右交互に投与した。原則として週7日の連日投与としたが、JCL : Fischer ラットを用いた試験 (Table 1 の1)、イヌおよびサルを用いた試験 (6, 7, 8, 9) では各週6日とした。

3. 検査項目

a) 一般症状, 体重および摂餌量：一般症状は毎回投与前後に観察し、体重は週2回、摂餌量はラットでは週2回その他の動物では毎日、測定した。

b) 尿検査：ウサギを除く各動物で実施した。検査時期は、投薬開始前 (ラットを除く) および投薬期間終了時のほか、原則として、1ヵ月試験では投薬1, 2週, 3ヵ月試験では投薬1, 2週および1, 2ヵ月, 6ヵ月試験では投薬1, 3ヵ月に、それぞれ中間検査を行った。

ラットでは3~4時間尿、イヌおよびサルでは24時間尿を用い、pH, 蛋白, 糖, ケトン体, 潜血およびウロビリノーゲンを尿試験紙 (URO-LABSTIX®, マイルス・三共) で測定した。さらに、1,000~1,500 r.p.m. で数分間遠心してえた尿沈渣について、円柱, 上皮細胞および血球の有無を顕微鏡にて検査した。

c) 血液検査：投薬期間終了時のほか、ラット以外の動物では原則として投薬開始前にも実施し、さらに1ヵ月試験では投薬1, 2週, 3ヵ月試験では投薬1, 2週および1, 2ヵ月, 6ヵ月試験では投薬1, 3ヵ月に、それぞれ中間検査を行った。

ラットではエーテル麻酔下にて腹大動脈より、ウサギ

Table 1 Summary of subacute and chronic toxicity studies on CFS

Study number	Species (strain or breed)	Route of dosing	Period of dosing (months)	No. of animals in each group	Dosages (mg/kg/day)	Concentration of CFS in solution (%)	Local lesion	Target organs at high dose	Maximum non-toxic dose (mg/kg/day)
1	Rats (JCL : Fischer)	i.m.	1	16m & 16 f (6m & 6 f for recovery study)	30 100 300 1000	3 10 6 20	Minimal Minimal Minimal Minimal	Liver	100
2	Rats (Ta : Wistar)	i.m.	1	10m & 10 f	100 300 1000	10 15 20	Minimal Minimal Slight	Liver (?) & kidney	300
3	Rats (Ta : Wistar)	i.p.	1	10m & 10 f	100 300 1000	10 15 20	—	Liver & kidney	300
4	Rats (Ta : Wistar)	i.m.	6	10m & 10 f	30 100 300	1.5 5 15	Minimal Minimal Slight	Kidney	100
5	Rabbits (JW-NIBS)	i.m.	1	5 f	100 300 1000	50 50 50	Minimal Slight Moderate	Kidney	100
6	Dogs (beagle)	i.v.	1	4m & 4 f (2m & 2 f for recovery study)	100 300 1000	20 20 20	— — —	Kidney (?) & thyroid (?)	300
7	Dogs (beagle)	i.m.	3	3m & 3 f	100 300 600	50 50 50	Minimal Slight Moderate	—	100
8	Dogs (beagle)	i.m.	6	3m & 3 f	30 100 300	25 25 25	Minimal Minimal Slight	—	100
9	Monkeys (cynomolgus)	i.m.	1	3m & 3 f	100 300 1000	50 50 50	Minimal Slight Moderate	—	100

では耳介静脈、イヌでは桃側皮静脈、サルでは大腿静脈よりそれぞれヘパリン添加注射筒を用いて採血した。その一部を血液一般検査に、残りは3,000 r.p.m. にて10分間遠沈して血漿を分離し血液生化学検査に供した。

赤血球、白血球および血小板数は自動血球計数器 (CC-1002型, 東亜医用電子) を用い、ヘマトクリット値は microhematocrit 法、ヘモグロビン量は cyanmethemoglobin 法にて測定した。白血球百分比は血液塗抹標本の May-Giemsa 複染色、検鏡により測定した。

血液生化学検査は、Ca, 糖, 尿素窒素, 尿酸, クレアチニン, 総ビリルビン, アルカリホスファターゼ (ALP), 乳酸脱水素酵素 (LDH), トランスアミナーゼ (GPT, GOT) についてオートアナライザー (SMA 12/60, Technicon) を用いて行い、総蛋白は biuret 法, 総コレステロールは Cholesterol C-Test Wako (和光純薬) で測定した。Na および K については原子吸光フレイム分光光度計 (AA-660 型, 島津), Cl はクロライドメーター (C-50, 常光産業) にてそれぞれ測定した。ま

た血清のアルブミンおよびグロブリン画分の各蛋白組成は、cellulose acetate 膜 (Sartorius) 電気泳動法による分画後、デンシトメータ (Densitometer Quick, アタゴ光機) で測定した。

d) 眼科学的検査: イヌ 1 ヶ月静注試験 (Table 1 の 6) では、投薬開始前, 投薬 2, 4 週, および休業後 4 週目に、またイヌ 6 ヶ月筋注試験では、投薬開始前および投薬期間終了時に、それぞれ実施した。散瞳剤 (ミドリン®, 参天製薬) を点眼し、手持式眼底カメラ (RC-2, 興和) を用いて観察した。

e) 肝脂質検査: Ta : Wistar ラット (Table 1 の 2, 3, 4) についてのみ実施した。次記の剖検時に肝臓小片を採取し、FOLCH らの方法で抽出したのち、総脂質は重量法 (FOLCH らの方法) で、トリグリセライドは Triglyceride-Test Wako (和光純薬), リン脂質は Phospholipids-Test Wako (和光純薬), および総コレステロールはデタミナー TC (協和醸酵) により測定した。

f) 剖検: 最終投薬後約 24 時間目, あるいは休業期間

終了時に、ラットはエーテル麻酔、ウサギおよびイヌはペントバルビタール（大日本製薬）麻酔、サルはケタラール（三共）麻酔下にてそれぞれ放血死させ、投与局所および内臓諸器官を観察した。脳、心、肺、肝、腎、脾、膵（イヌのみ）、顎下腺（ラット）、盲腸（ラット）、下垂体、胸腺、甲状腺、副腎、精巣/卵巣、前立腺（ラット、イヌ）、子宮（ウサギ、サル）、膀胱（ウサギ、イヌ、サル）、およびカルカスについては各個体別に重量を測定した。

g) 病理組織学的検査：すべての動物種において、前項にその器官名を掲げた諸臓器（カルカスは除く）を対象としたほか、眼球（ラットのみ）、舌、気管、食道、胃、小腸、大腸、胆嚢、リンパ節、骨髄、および筋肉内注射の場合にはその投与局所を10%中性緩衝ホルマリン液で固定し、パラフィン包埋後4 μ に薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した。腎についてはSchmorl反応も実施した。肝および腎については、別途カルノア固定によるPAS染色を行うとともに、ホルマリン固定・凍結切片につきSudan III染色を実施した。

h) 酵素組織化学的検査：一部の動物の肝および腎について、Acid phosphatase (ACP), ALP, および Succinate dehydrogenase (SDH) の組織内活性分布を検索した。放血屠殺直後の肝・腎の一部をイソペンタン/ドライアイス・アセトンで凍結後、10 μ の凍結切片を作製して所定の液に浸漬し、ACPはBarka-Anderson法、ALPはGomori法、SDHはNACHLASらの方法で検出した。

i) 電子顕微鏡的検査：Ta:Wistarラットを用いた筋肉内および腹腔内投与試験（Table 1の2, 3）における高用量群および中用量群の一部の個体の肝および腎について通例の方法で実施した。

II. 実験成績

1. Fischerラットにおける1ヵ月筋肉内投与毒性試験およびその1ヵ月回復性試験

30, 100, 300, および1,000 mg/kg/day を5週齢のJCL:Fischerラットに1ヵ月間筋肉内に投与してその毒性を検討するとともに、1ヵ月休薬後の回復性について検討した。

300および1,000 mg/kg 群において、血清 β -グロブリン、ALP、LDH、GPT および GOT 値の上昇が用量に相関して認められ、病理組織学的検査では肝細胞の軽度な壊死とKupffer細胞の軽度な増生が認められた。1ヵ月休薬後では、1,000 mg/kg 群における血清GPTおよびGOT値および肝細胞の組織学的所見は完全には

回復していなかったが、血清 β -グロブリン、ALP およびLDH値は正常範囲内に回復していた。

投与局所筋肉では、出血、炎症細胞の浸潤、巨細胞の出現および肉芽組織の形成などがみられたが、1,000 mg/kg 群においてもとくに強い病変ではなかった。休薬後においてはこれらの局所所見は全て消失していた。

このほか、腎、心、肝、膵、胃、下垂体にそれぞれ軽微な変化が組織学的検査で認められた。しかし、この所見は用量相関がなく、かつ同様な所見が対照群にもみられ、またしばしば自然例で経験されていることから、薬剤とは無関係と判断した。

以上の成績から、とくに肝臓にみられた変化に注目し、本実験における最大無毒性量は100 mg/kg/day と判定した。

2. Wistarラットにおける1ヵ月筋肉内投与毒性試験

100, 300, および1,000 mg/kg/day を5週齢のTa:Wistarラットに1ヵ月間連日筋肉内に投与した。

1,000 mg/kg 群では、腎重量の増加および組織学的に近位尿管上皮細胞内のSchmorl反応陽性顆粒（電顕ではdense body および空胞など）の軽度な増加、刷子縁の軽微な消失（酵素組織化学的にはALP活性の軽度な低下）などがみられ、尿管への軽度な毒性が発現したと考えられた。また肝では、脂質検査でトリグリセライドの増加、組織学的に小葉周辺部肝細胞内の脂肪の増加、電顕ではSERの増加などがみられたが、いずれも軽度であり、脂質代謝系への影響を示すものか否かは明らかでなかった。その他の諸臓器には、投薬に起因すると思われる所見は全く認められなかった。

以上の成績から、本実験における最大無毒性量は300 mg/kg/day であると判断した。

3. Wistarラットにおける1ヵ月腹腔内投与毒性試験

100, 300, および1,000 mg/kg/day を5週齢のTa:Wistarラットに1ヵ月連日腹腔内に投与した。

1,000 mg/kg 群では、腎重量の増加がみられ、病理組織学的には、尿管上皮細胞内のSchmorl反応陽性顆粒（電顕ではdense body など）と脂肪滴の軽度増加、刷子縁とALP活性部位の軽微な消失などがあり、腎尿管に軽度な毒性が示された。このほか、1,000 mg/kg 群では、肝重量の増加、血清GOTおよびGPT値の増加傾向、周辺性脂肪沈着の増加傾向、また電顕では中心部肝細胞内SERの軽度増生やミトコンドリアの腫大などが観察され、肝への軽微な影響が示された。300および100 mg/kg 群では、いずれの検査成績も正常範囲内と判断された。

以上の成績から、本実験におけるCFSの最大無毒性

量を 300 mg/kg/day と結論した。

4. Wistar ラットにおける 6 ヶ月筋肉内投与毒性試験

30, 100, および 300 mg/kg/day を Ta : Wistar ラットに 6 ヶ月間筋肉内に投与した。

投薬期間中、いずれの群においても途中死亡例はなかった。

投与局所においては、300 mg/kg 群で、筋間および皮下出血例がやや多く認められ、筋線維の壊死も散見された。また同群では、筋線維の萎縮・変性、間質の増生ないし肉芽組織の形成、炎症性細胞浸潤などが対照群よりやや強くみられた。30 および 100 mg/kg 群では対照群における変化にくらべとくに差は認められなかった。

腎では、対照群を含む全群の雄に尿管上皮細胞の萎縮・変性および再生が限局性に散見されたが、これらの変化は加齢に伴う変化と判断された。なお 300 mg/kg 群の剖検所見にて腎の軽度な褪色および腫大などが散見されたが、血液生化学および病理組織学的検査の結果にはとくに異常がなく、本所見が腎毒性を示すものとしても極めて軽微なものと考えられた。

以上の成績から、本実験条件における CFS の最大無毒性量は 100 mg/kg/day と判断した。

5. ウサギにおける 1 ヶ月筋肉内投与毒性試験

100, 300, および 1,000 mg/kg/day を 6~7 ヶ月齢の雌 JW-NIBS ウサギに 1 ヶ月間連日筋肉内に投与した。

投薬 15 日目に 300 mg/kg 群の 5 例中 1 例が死亡したが、剖検の結果死因は肺炎で、薬剤投与の影響ではないと判断された。

1,000 mg/kg 群では死亡例はなく、腎重量の軽微な増加、組織学的に近位尿管の限局性の軽度拡張が認められ、腎尿管への軽微な毒性が示唆された。しかし、他の内臓諸器官には異常は認められなかった。100 および 300 mg/kg 群では、腎を含む諸臓器に對照群と異なる所見はなかった。

一方、投与局所筋肉の組織学的検索の結果、1,000 および 300 mg/kg 群で出血および炎症細胞の浸潤に加えて筋線維の変性ないし壊死がみられ、この実験に用いた 50% 溶液の大量投与では、本剤はウサギの筋肉に局所刺激性を示すものと判断された。100 mg/kg 群では、投与局所所見に関しても対照群と差はみられなかった。

以上の成績から、本剤のウサギにおける最大無毒性量は 100 mg/kg/day と判断した。

6. ビーグル犬における 1 ヶ月静脈内投与毒性試験および 1 ヶ月回復性試験

100, 300, および 1,000 mg/kg/day を 7 ヶ月齢のビ

ーグル犬に 1 ヶ月静脈内投与し、その毒性を検討するとともに、1 ヶ月休薬後の回復性について検討した。

1,000 mg/kg 群の雌 1 例の腎に軽度かつ限局性の再生尿管の出現とこれを圍繞する単核円形細胞の浸潤がみられた。しかし本例の尿検査および血液生化学検査の成績には、とくに腎障害を示唆する所見はなかった。このほか、1,000 mg/kg 群の雌雄各 1 例に甲状腺濾胞の軽度肥大が認められたが、濾胞上皮およびコロイドには異常所見は認められなかった。1 ヶ月休薬後の検査では、異常所見を示した個体は 1 例も認められなかった。

以上の成績から、1,000 mg/kg 群における腎および甲状腺における変化を毒性所見と断定はできなかったが薬剤との関連を一応疑って、本実験条件における CFS の最大無毒性量を 300 mg/kg/day と判断した。

7. ビーグル犬における 3 ヶ月筋肉内投与毒性試験

100, 300, および 600 mg/kg/day を 6 ヶ月齢のビーグル犬に 3 ヶ月間筋肉内に投与した。

300 および 600 mg/kg 群の投与局所筋肉に、出血および炎症細胞の浸潤に加えて筋線維の変性・壊死がみられ、用量相関がうかがわれた。血液生化学検査では、これらの所見に対応して、LDH 値の上昇が認められた。

このほか、600 mg/kg 群の雌 1 例で、摂餌量の減少、体重の低下、貧血、うっ血と赤脾髄の拡大に由来する顕著な脾腫、線維の増生に由来する肝重量の軽度な増加、骨髓における造血細胞の増殖などが認められたが、検体投与とは無関係と判断した。

以上の成績から、CFS 投与に由来する変化は投与局所筋肉にのみみられ、高濃度溶液 (50%) を大量投与した場合にはビーグル犬の筋肉に局所刺激作用を示すことが明らかとなり、この点から本剤の最大無毒性量は 100 mg/kg/day と判断した。

8. ビーグル犬における 6 ヶ月筋肉内投与毒性試験

30, 100, および 300 mg/kg/day を 7 ヶ月齢のビーグル犬に 6 ヶ月間筋肉内に投与した。

300 mg/kg 群では、耳介、口吻、前胸部および腹部に軽度の潮紅と脱毛が認められ、組織学的にはうっ血、浮腫、毛囊の萎縮およびアポクリン腺の腫大が認められた。

そのほか、300 mg/kg 群の投与局所では出血、炎症細胞の浸潤および筋線維の萎縮に加えて筋線維の壊死がみられたが、3 ヶ月毒性試験の 300 および 600 mg/kg 群にみられた LDH 値の上昇などの所見はなく、これらの局所障害は比較的軽微に経過したことを示唆していた。

以上の成績から、本実験条件における最大無毒性量は

100 mg/kg/day と判断した。

9) カニクイザルにおける1ヵ月筋肉内投与毒性試験

100, 300, および1,000 mg/kg/day を4歳以上の成熟カニクイザルに1ヵ月間連日筋肉内投与した。

300および1,000 mg/kg 群では、投与局所筋肉に出血および炎症細胞の浸潤に加えて、筋線維の変性ないし壊死がみられた。1,000 mg/kg 群では、赤血球数、ヘマトクリット値およびヘモグロビン量の減少傾向、血清 GOT および LDH 値の増加、アルブミンの減少とグロブリンの増加、A/G 比の低下が認められ、また300 mg/kg 群では GOT および LDH 値の増加が認められたが、これらの変化はいずれも上述の局所刺激性に由来するものと判断された。100 mg/kg 群では、投与局所に出血などの変化がみられたが、生理食塩液を投与した対照群における所見ととくに差がなかった。

このほか、肝、腎、心などに各種の病変が認められたが、対照動物でも同様な変化が認められており、CFS 投与に由来するものではなく野生のサルに自然的に発現した所見と判断された。

以上の成績から、本実験では CFS のサルにおける毒性標的臓器を確認できなかったが、高濃度溶液 (50%) を大量に投与した場合には筋肉に局所刺激性を示すことが明らかとなり、この点から本剤の最大無毒性量は 100 mg/kg/day と結論した。

III. 総括および考察

化学療法剤の副作用として最も注意すべきは腎毒性であるといわれ¹⁾。このことは比較的毒性の低いとされる cephalosporin 系の抗生物質についても例外ではない。CFS の安全性試験を実施するにあたってまずこの点に留意し、当研究所において常用している実験動物のほか、薬物の腎毒性に対して感受性が比較的高いと考えられる動物を使用して実験を行ったが、結論として本剤の腎毒性は比較的低いものと考えられた。すなわち、Fischer ラットは Gentamicin の腎毒性に敏感で、10 mg/kg/day の28日間皮下注射によって腎尿細管に巣状壊死が発現する²⁾と報告されている。しかし、本剤では1,000 mg/kg/day を1ヵ月筋肉内注射してもとくに腎毒性は認められなかった。またウサギは、cephalosporin 剤の腎毒性に一般に敏感と考えられており、CEZ では500 mg/kg の単回筋肉内投与で近位尿細管の壊死など中等度の腎毒性が発現したと報告されている³⁾。本剤では1,000 mg/kg/day の1ヵ月連続筋肉内投与でも腎重量の軽度な増加と近位尿細管の限局性軽度拡張が認められたのみであった。このほか、当研究所で常用して

いる Ta : Wistar ラットにおいても腎毒性は軽微であり、またビーグル犬では3種の実験のうち1,000 mg/kg/day の1ヵ月静注にて1例に疑わしい所見が認められたのみであった。なお、カニクイザルでは、1,000 mg/kg/day の1ヵ月投与でもとくに腎毒性を認めることはできなかった。

一方、本剤の大量をラットに投与した場合に、軽度ながら肝毒性の発現することが明らかになった。すなわち、Fischer ラットにおける1ヵ月投与試験において、100 mg/kg/day では異常がなかったが、300および1,000 mg/kg 群において血清 ALP, GPT 値などの上昇が用量に相関して認められ、また組織学的には肝細胞の軽度な壊死などが認められた。Ta : Wistar ラットはこの Fischer ラットにくらべて抵抗性が強く、1,000 mg/kg/day の1ヵ月投与では肝細胞における脂肪の増加などが認められたが、300 mg/kg/day では6ヵ月の長期投与でも肝毒性は認められなかった。Cephalosporin 剤の肝毒性についての報告は比較的少ないが、CEX⁴⁾ や CET⁵⁾ などもラットに大量投与した場合には、肝細胞の混濁腫脹や小葉周辺性の脂肪変性⁴⁾、あるいは肝細胞の腫大、淡明化および壊死⁵⁾を誘発すると報告されており、CFS のラットにおける肝毒性作用もこれらの薬剤とはほぼ同様なものと推測される。

最後に、本剤の局所刺激作用について総括する。ラットにおける腹腔内投与およびビーグル犬における静脈内投与の場合には局所作用はとくに認められなかったが、筋肉内投与の場合には高用量群において多少とも局所作用が認められた (Table 1)。要約すると、この局所作用の強さは溶液の濃度とその液量とに相関しており、濃度50%の溶液を大量 (1.2~2.0 ml/kg) に投与した場合には顕著であるが、25%以下の濃度の溶液ではかなりの液量を連続投与しても比較的軽微であったといえる。本剤の局所忍容性を検討するために、濃度25%の溶液をウサギの外側広筋の一定部位に1日1回15日間連日投与した実験でも、CEZ と同程度の局所作用が認められたとの結果で、その忍容性は高いと判定されており、上述の亜急性および慢性毒性試験における所見と一致している。

以上の実験結果を総括して、ラット、ウサギ、イヌおよびサル⁶⁾の4動物種に1~6ヵ月間投与した一般毒性試験の結果、CFS の最大無毒性量は少なくとも100 mg/kg/day であったと結論することができる。

結 語

緑膿菌に対して有効な cephalosporin 剤として開発された Cefsulodin (SCE-129, CFS) の亜急性および慢

性毒性試験をラット（2系統）、ウサギ、イヌおよびサル
の4動物種を用いて行い、大要次の結果をえた。

1. JCL : Fischer ラットにおける1ヵ月筋肉内投与
試験では、300 mg/kg/day にて軽度、1,000 mg/kg/day
にて中等度の肝毒性が認められた。一方、Ta : Wistar
ラットに1ヵ月筋肉内あるいは腹腔内に投与した場合に
は、1,000 mg/kg/day にて軽度な腎毒性およびきわめ
て軽微な肝毒性が認められた。Ta : Wistar ラットにお
ける6ヵ月筋肉内投与試験では、300 mg/kg/day にて
きわめて軽微な腎毒性の疑いもたれた。

2. JW : NIBS ウサギにおける1ヵ月筋肉内投与試験
では、1,000 mg/kg/day にて軽度な腎毒性が認められ
た。

3. ビーグル犬では、1,000 mg/kg/day を1ヵ月静注
した一部の個体で軽度な腎毒性あるいは甲状腺への影響
が疑われたのみで、600 mg/kg/day を最高量とする3
ヵ月筋肉内投与試験および300 mg/kg/day を最高量と
する6ヵ月筋肉内投与試験では、高用量群で局所刺激作
用が認められたのみで、内臓諸器官への毒性は認められ
なかった。

4. カニクイザルにおける1ヵ月筋肉内投与試験では、
投与部位の組織に局所作用が認められたのみで、最高量
1,000 mg/kg/day においても内臓諸器官には異常は認

められなかった。

5. 以上の実験結果を総括して、これら4動物種に1
~6ヵ月間投与した実験におけるCFSの最大無毒性量
は少なくとも100 mg/kg/day であるとの結論をえた。

文 献

- 1) APPEL, G. B. & H. C. NEU : The nephrotoxicity
of antimicrobial agents. *New Engl. J. Med.*
296 : 663~670, 1977
- 2) KOSEK, J. C. ; R. I. MAZZE & M. J. COUSINS :
Nephrotoxicity of gentamicin. *Lab. Invest.* 30 :
48~57, 1974
- 3) SILVERBLATT, F. ; W. O. HARRISON & M.
TURCK : Nephrotoxicity of cephalosporin anti-
biotics in experimental animals. *J. Infects. Dis.*
128 : s367~s372, 1973
- 4) 青山卓夫, 高橋淳一, 佐藤和一, 大野木滋, 星野
恭治, 飯島カツ子, 野沢千鶴子 : Cephalexin の
急性・亜急性ならびに慢性毒性実験。応用薬理
3 : 229~247, 1969
- 5) 土屋皖司, 田中紀子, 倉科宏彰, 織田 茂 :
Cephacetrile と既知セファロsporin の腎および
肝障害作用の比較。Chemotherapy 24 : 94~105,
1976

SUBACUTE AND CHRONIC TOXICITY STUDIES ON CEFSULODIN (SCE-129)

KIICHI TAKANO

Central Research Division, Takeda Chemical Ind., Ltd.

Cefsulodin (SCE-129, CFS), a new cephalosporin antibiotic effective against *Pseudomonas aeruginosa*, was examined for its subacute and chronic toxicity in rats (two strains), rabbits, dogs and monkeys. The results were summarized as follows.

1. In a 1-month intramuscular toxicity study in JCL: Fischer rats, CFS was somewhat hepatotoxic at high doses; slightly at 300 mg/kg/day and moderately at 1,000 mg/kg/day. In Ta: Wistar rats, however, it was slightly nephrotoxic but only minimally hepatotoxic even at 1,000 mg/kg/day by intramuscular or intraperitoneal injection for 1 month.

2. In JW-NIBS rabbits, a slight nephrotoxicity was observed at 1,000 mg/kg/day after 1-month intramuscular treatment.

3. In beagle dogs, even though a minimal nephrotoxicity was suspected in 1 female and a slight enlargement of thyroid follicles in 2 other animals treated intravenously with 1,000 mg/kg/day for 1 month, CFS showed no organ-toxicity in 3-month intramuscular injections at doses up to 600 mg/kg/day nor in 6-month similar dosings at up to 300 mg/kg/day.

4. In cynomolgus monkeys, CFS showed no remarkable toxicity after 1-month intramuscular dosings at up to 1,000 mg/kg/day, except a slight to moderate local lesion at the injection site.

5. In summary, it was concluded that the toxicity of CFS in these experimental animals was comparable to that of other cephalosporins such as cephalothin and cefazolin in one respect or another and that its maximum non-toxic dose in the experiments was at least 100 mg/kg/day.