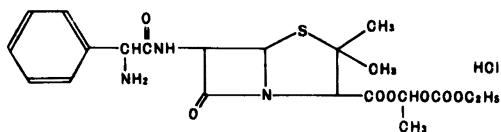


Bacampicillin hydrochloride の急性、亜急性および慢性毒性試験

枝長正修・北 敏郎・奥田教隆・堀添 宏

吉高製藥株式会社生物研究所

Bacampicillin hydrochloride (BAPC) はスウェーデンのアストラ社で開発された合成 penicillin 剤である。Ampicillin (ABPC) を carbonyloxyethyl 基で ester 化した構造を有し、水、chloroform および各種 alcohol に易溶で、苦味のある白色の微細結晶性粉末である。



本化合物のマウスおよびラットでの急性毒性とラットでの亜急性および慢性毒性を検討した。

実験材料および実験方法

1. 急性毒性試驗

動物および投与経路：4週令の雌雄ddマウス(体重20～24g；九州実験動物センター供給)と7週令の雌雄Wistarラット(体重雄150～230g，雌130～170g；船橋農場供給)を当所で1～2週間飼育したのち，試験に用いた。飼育室は温度 $24 \pm 1^{\circ}\text{C}$ ，相対湿度 $55 \pm 5\%$ に保ち，固型飼料(船橋農場製)と水は自由に与えた。マウス・ラット共に投与経路は経口，皮下および静脈内の3経路とした。

被検液調整法：BAPC は蒸留水に溶解あるいは懸濁させた。マウスでは投与容量が経口および皮下投与で 0.4 ml/10 g 体重，また静脈内投与で 0.2 ml/10 g 体重となるよう濃度を調整した。ラットの経口および皮下投与では，濃度を 40% に調整し，2～4 ml/100 g 体重投与した。ラット静脈内投与では投与容量が 0.8 ml/100 g 体重となるよう濃度を調整した。

観察とLD₅₀値算出：マウスは雌雄共に1群10匹、またラットは雌雄共に1群5～8匹を用いた。いずれの投与経路でも1回投与後7日間観察し、LD₅₀値はprobit法で算出した。

2. 亜急性および慢性毒性試験

使用動物：亜急性毒性試験では約6週令、また慢性毒性試験では約4週令の雌雄 Wistar ラット（船橋農場供給）を当所で1週間飼育したのち試験に用いた。飼育室

は温度 $24 \pm 1^\circ\text{C}$ 、相対湿度 $55 \pm 5\%$ に保ち、ラット用中型ケージに各 2 匹ずつを同居させて飼育した。固型飼料（船橋農機製）と水は自由に与えた。

被検液調整法：BAPC および対照薬 ABPC 共に蒸留水に溶解あるいは懸濁させ、投与容量が 0.4ml/100g 体重になるよう濃度を調整した。

実験条件:動物は雌雄共に1群14匹を用いた。亜急性毒性試験では、BAPCの100, 250, 500, 1,000および5,000 mg/kg/dayを、また対照薬ABPCの700mg/kg/dayを1日1回、週6日、5週間の強制経口投与を試みた。

BAPC の 1,000mg/kg と ABPC の 700mg/kg は ABPC としてほぼ等モルである。慢性毒性試験では、BAPC の 50, 100, 250, 500 および 1,000mg/kg/day を 1 日 1 回、週 6 日、26 週間の強制経口投与を試みた。両毒性試験共に Vehicle 対照群 (対照群) には蒸留水のみを 0.4ml/100g 体重投与した。

観察および検査項目：

投与期間中は症状や死亡の有無の観察のほか、定期的に体重、飼料ならびに水摂取量を測定し、各群ごとにそれぞれ平均体重、1匹あたりの1日平均飼料ならびに水摂取量を求めた。

投与期間終了時には次の諸検査をおこなった。

血液学的検査：眼窩静脈叢からの採血試料を用いて、hemoglobin (cyanmethemoglobin法)，hematocrit (毛细管超速心法)，赤血球数・白血球数，網状赤血球比率 (newmethylene blue 超生体染色) および白血球構成比率 (塗抹，Giemsa 染色標本の鏡検) を測定した他，頸静脈からの採血試料を用いて血小板数 (Coulter counter B型を用いた自動計測—COULTER ELECTRONICS, INC.) と，クエン酸加血液について calcium 再加凝固時間 (Fibrometer—BBL) あるいは PT¹⁾ および APTT^{2), 3)} (Optical end-point による自動測定法，Electra 600®; medical Laboratory Automation) を測定した。

臨床化学の検査：頸静脈から採血し、得られた血清について GOT 活性値・GPT 活性値 (Reitman-Frankel 法), alkaline phosphatase (Al-phos) 活性値 (Kind-King 法), BUN 値 (diacetylmonoxime 法), Na 値・K 値 (炎光光度法), Cl 値 (Auto-Analyzer を用いた Korányi

-Ruszniać 法), Ca 値(OCPC 法), P 値(molybdenum blue 法), 総 cholesterol 値(Auto-Analyzer を用いた Zlatkis 法), triglyceride 値(Auto-Analyzer を用いた Kessler & Lederer 法), 総蛋白量(屈折法), 血清蛋白分画(電気泳動法), indocyanine green (ICG) 排泄能(1 mg/kg 静脈内投与15分後の血中残存量)および phenolsulphonphthalein (PSP) 停滞率(1.2mg/kg 静脈内投与30分後の血中残存量)を測定した他, 眼窩静脈叢からの採血試料で血糖値(Auto-Analyzer を用いた Haldeman 法)を測定した。

尿検査: 個別代謝ケージで得た24時間尿を用いて尿量を計量した後, pH・潜血・糖・蛋白量(試験紙法, 日本 Ames Labstix), Na 値・K 値(炎光光度法), Ca 値(Ca-C-Test Wako kit 法)およびCl 値(Auto-Analyzer を用いた Korányi-Ruszniać 法)を測定した他, 沈渣を鏡検した。

剖検と臓器重量測定: 放血して殺した後剖検し, 主要臓器重量, カークス, 体長および尾長を測定した。

病理組織学的検査: 肝, 腎, 脾, 心, 大動脈, 肺, 膵, 副腎, 甲状腺, 胸腺, 卵巣, 子宮, 睪丸, 脳, 下垂体, 脊髄, 胃, 小腸(十二指腸, 空腸および回腸), 盲腸, 大腸骨髄, 膀胱, 前立腺, 精囊腺, リンパ節(腋窩および腸間膜リンパ節), 眼球, 耳下腺, 乳腺および皮膚の各組織を, 常法で hematoxylin-eosin 染色し鏡検した。なお, 組織検査は各群から無作為に取り出した10匹についておこなった。

成 績

1. 急性毒性試験

1) LD₅₀ 値

マウス・ラットの各投与経路での LD₅₀ 値は Table 1 に示した。

2) 一般症状

マウス: 経口投与では雌雄いずれの投与群でも15分後から自発運動低下, 歩行失調, 腹臥および眼瞼下垂などが現われた。一部の例では流涙, ジャンピング, 散瞳および血尿などがみられ, 症状の強い例では間代性痙攣をおこし呼吸停止によって死亡した。24時間後には異常症状はみられなかった。皮下投与では雌雄いずれの投与群でも自発運動の軽度低下と眼瞼下垂の他, 一部の例で歩行失調, 腹臥および血尿などがみられた。症状の強い例では間代性痙攣をおこし呼吸停止によって死亡した。2日後には異常症状はみられなかった。静脈内投与では投与直後から雌雄いずれの投与群でも腹臥, 横臥および拳尾などが現われた。症状の強い例では間代性痙攣をおこ

し呼吸停止によって死亡した。1時間後には異常症状はみられなかった。

ラット: 経口投与では雌雄いずれの投与群でも投与直後から流涎および口部を床敷にすりつける行動が現われ, 30分後には消失した。30分後からは自発運動低下, 流涎, 歩行失調および腹臥などの他, 一部の例で眼瞼下垂がみられた。症状の強い例では腹臥状態のまま呼吸停止によって死亡した。24時間後には異常症状はみられなかった。皮下投与では自発運動の軽度低下の他, 一部の例で眼瞼下垂がみられ, 3時間後からはさらに歩行失調と腹臥が現われた。症状の強い例では腹臥状態のまま呼吸停止によって死亡した。24時間後には異常症状はみられなかった。静脈内投与では投与直後から雌雄いずれの投与群でも腹臥, 横臥および間代性痙攣などが現われた。症状の強い例では呼吸停止によって死亡した。1時間後には異常症状はみられなかったが, 24時間後から一部の例で投与部位に出血が現われた。

3) 剖検所見

マウス: 経口, 皮下および静脈内投与の死亡例ではいずれも肺の充血・出血がみられた。経口投与死亡例ではさらに腺胃部点状出血と一部の例で腎髄質部の充血・出血および肝表面の軽度点状白斑が, また皮下投与死亡例の一部でも腎髄質部の充血・出血がみられた。経口および静脈内投与の生存例では変化はみられなかったが, 皮下投与生存例では投与部位の皮膚に壊死・脱落が現われた。

ラット: 経口, 皮下および静脈内投与の死亡例ではいずれも肺の充血・出血がみられた。経口投与死亡例ではさらに腺胃部点状出血と盲腸の拡張が, また皮下投与死亡例でも盲腸拡張がみられた。経口および皮下投与の生

Table 1 Acute toxicity of Bacampicillin hydrochloride in mice and rats

Animal	Route	Sex	LD ₅₀ : mg/kg	(95% confidence limits)
Mice	po	Male	10,571	(9,579-11,990)
		Female	8,529	(7,388-9,547)
	sc	Male	10,345	(9,153-12,589)
		Female	9,475	(8,191-12,032)
	iv	Male	184	(133-220)
		Female	209	(198-220)
Rats	po	Male	Between	10,000-12,000
		Female		
	sc	Male	Between	10,000-12,000
		Female		
	iv	Male	176	(160-195)
		Female	176	(150-198)

存例では盲腸拡張と脾の肥大がみられた。皮下投与生存例ではさらに投与部位の皮膚に壊死・脱落が現われた。静脈内投与生存例では一部の例で投与部位の尾部の出血・壊死が現われた。

2. 亜急性毒性試験

1) 一般症状

BAPCでは雌雄いずれの投与群でも投与直後に口部を床敷にすりつける行動がみられた他、2～4日後から流涎、軟便あるいは下痢が散見された。5,000mg/kg 投与群では雌雄共1週後から腹部膨満と下痢が顕著で、9日後に雌1匹が死亡した。1,000mg/kg 以下の投与群の軟便あるいは下痢は2週後からみられなくなったが、流涎は投与期間中投与のたびに現われた。5,000mg/kg 投与群では衰弱する例が現われたため2週後に全例を屠殺、剖検した。

ABPCの投与では、雌雄共に4日後から下痢が現われたが、2週後はみられなくなった。

2) 体重 (Fig. 1)

BAPCでは雄5,000mg/kg 投与群で1および2週後に体重増加抑制～減少 ($P < 0.01$) が、また雌5,000mg/kg 投与群で2週後に体重増加抑制 ($P < 0.05$) がみられた。雌雄共に1,000mg/kg 以下の投与群では著変はみられなかった。

ABPCの投与では、雌雄共に著変はみられなかった。

3) 飼料摂取量

BAPC および ABPC 共に雌雄いずれの投与群でも1週後に摂取量抑制 ($P < 0.01$) がみられたが、2週後は増加し、対照群に近づく傾向がみられた。

4) 水摂取量

BAPC では雌雄共に1,000mg/kg 以下のいずれの投与群でも摂取量の増加 ($P < 0.05$ あるいは $P < 0.01$) あるいは増加傾向がみられた。

ABPC の投与でも雌雄共に増加 ($P < 0.05$ あるいは $P < 0.01$) あるいは増加傾向がみられた。

5) 血液学的検査

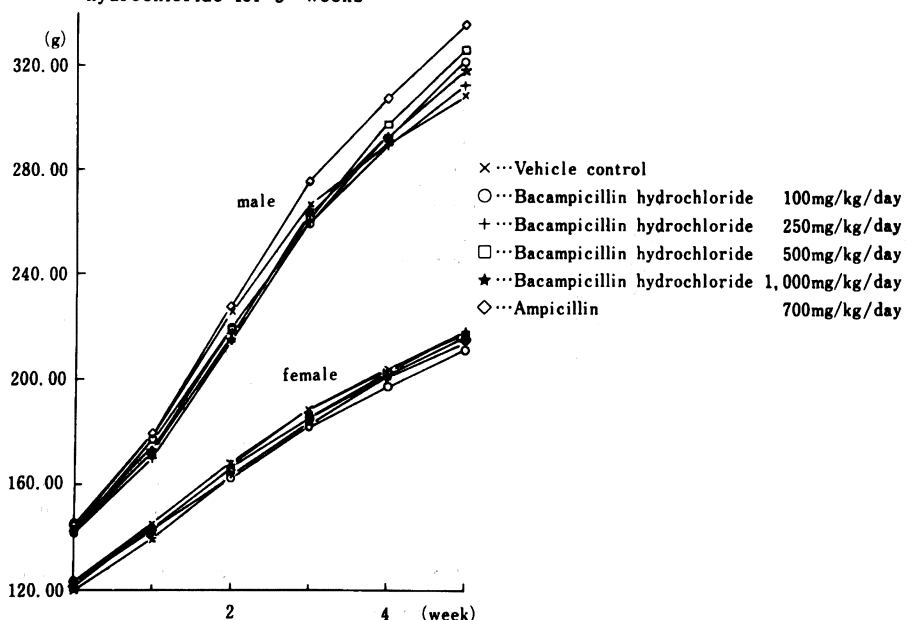
BAPC の1,000mg/kg 以下では雌雄いずれの投与群でも異常はみられなかった。投与期間中に屠殺した5,000mg/kg 投与群 (Table 2) では、hemoglobin 量, hematocrit, 血小板数あるいは網状赤血球比率に軽度の変化が現われたが、いずれも生理値内の変動であった。

ABPC では雌雄共に異常はみられなかった。

6) 臨床化学的検査 (Table 2, 3)

BAPC では雄1,000mg/kg 投与群と雌500 および1,000 mg/kg 投与群で総蛋白量が減少した他、雌の1,000mg/kg 以下のいずれの投与群でも γ -globulin 比率が減少した。5,000mg/kg 投与群では雌で総蛋白量が減少した他、雌雄で GOT 値, GPT 値, PSP 停滞率, BUN 値, Na 値, K 値, 総 cholesterol 値あるいは血糖値などがいずれも

Fig. 1 Body weight of rats administered orally with Bacampicillin hydrochloride for 5 weeks



生理値内で変動した。

ABPCでは雌雄共に総蛋白量が減少した他、雌でalbumin比率が増加し γ -globulin比率と β -globulin比率が減少した。

7) 尿検査

BAPCの1,000mg/kg以下では雌雄いずれの投与群でも異常はみられなかった。5,000mg/kg投与群(Table 2)では、尿量、K値、Cl値あるいはCa値に変化が現われたが、いずれも生理値内の変動であった。

ABPCでは雌雄共に異常はみられなかった。

8) 剖検所見

2週後に屠殺・剖検したBAPCの雌雄5,000mg/kg投与群では、いずれもいぼいぼ盲腸拡張が著明で、盲腸内ガス充満、水様の腸管内容物などがみられた。投与期間中に死亡したBAPCの雌5,000mg/kg投与群の1匹では、肺充血、胃膨満、胃内薬物残留および盲腸の拡張などがみられた。

投与期間終了時の剖検所見はTable 4に示した。BAPCおよびABPC共に雌雄いずれの投与群でも盲腸の拡張がみられた。

9) 臓器重量 (Table 5, 6)

BAPCでは雄250, 500および1,000mg/kg投与群と雌の1,000mg/kg以下のいずれの投与群でも内容物を含めた盲腸重量が増加した。5,000mg/kg投与群では、雌雄共に盲腸重量が増加した他、全身主要臓器重量が減少した。

ABPCでは雌雄共に盲腸重量が増加した。

10) 病理組織学的所見

投与期間中に死亡したBAPCの雌5,000mg/kg投与群の1匹では、肺の充血および出血がみられた。

投与期間終了時剖検例の病理組織学的所見はTable 7 A, Bに示した。BAPCおよびABPC共に、雌雄のいずれの投与群でも薬物の影響はみられなかった。

3. 慢性毒性試験

1) 一般症状

雌雄いずれの投与群でも投与直後に口部を床敷にすりつける行動がみられた他、2~4日後から流涎、軟便あるいは下痢などが散見された。軟便と下痢は2週後からみられなくなったが、口部を床敷にすりつける行動と流涎は投与期間終了時まで投与のたびに現われた。1~2

Table 2 Hematology, clinical chemistry and urinary analysis in rats administered orally with 5,000mg/kg of Bacampicillin hydrochloride for 2 weeks

Sex	Male		Female	
	Control	Bacampicillin hydrochloride	Control	Bacampicillin hydrochloride
Exp. group				
No. of rats	10	10	10	10
Hemoglobin (g/dl)	14.6 $\pm$ 0.2	14.3 $\pm$ 0.3	15.4 $\pm$ 0.1	14.8 $\pm$ 0.2**
Hematocrit (%)	42.1 $\pm$ 0.9	40.7 $\pm$ 1.1	42.5 $\pm$ 0.5	40.7 $\pm$ 0.6*
Thrombocytes ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	52.5 $\pm$ 3.6	42.5 $\pm$ 2.3*	51.8 $\pm$ 4.1	47.8 $\pm$ 3.4
Reticulocyte (%)	62.3 $\pm$ 5.8	54.7 $\pm$ 3.8	47.2 $\pm$ 8.3	31.1 $\pm$ 2.8*
GOT (KR unit)	88.2 $\pm$ 4.9	109.8 $\pm$ 3.4**	94.8 $\pm$ 3.7	117.5 $\pm$ 4.2**
GPT (KR unit)	22.6 $\pm$ 0.7	26.8 $\pm$ 1.9**	24.5 $\pm$ 1.7	26.5 $\pm$ 0.8
PSP (%)	12.4 $\pm$ 1.7	9.5 $\pm$ 0.6	5.8 $\pm$ 0.5	7.6 $\pm$ 0.3*
BUN (mg/dl)	20.5 $\pm$ 0.7	24.1 $\pm$ 0.8**	23.6 $\pm$ 1.1	27.0 $\pm$ 1.7
S-Na (mEq/l)	150.3 $\pm$ 0.5	152.5 $\pm$ 0.9*	146.2 $\pm$ 0.8	146.1 $\pm$ 1.0
S-K (mEq/l)	7.1 $\pm$ 0.1	7.3 $\pm$ 0.2	6.0 $\pm$ 0.1	6.4 $\pm$ 0.2*
S-Cholesterol (mg/dl)	67.5 $\pm$ 2.6	79.6 $\pm$ 2.6**	89.5 $\pm$ 3.6	78.3 $\pm$ 2.9*
Glucose (mg/dl)	115.8 $\pm$ 2.6	104.0 $\pm$ 2.3**	103.5 $\pm$ 2.0	106.5 $\pm$ 2.4
S-Protein (g/dl)	6.76 $\pm$ 0.14	6.58 $\pm$ 0.13	6.96 $\pm$ 0.09	6.43 $\pm$ 0.05**
Urine volume (ml)	4.99 $\pm$ 0.34	3.87 $\pm$ 0.27**	5.17 $\pm$ 0.37	4.72 $\pm$ 0.82
K (mEq/24hr)	0.80 $\pm$ 0.04	0.60 $\pm$ 0.03**	0.67 $\pm$ 0.04	0.60 $\pm$ 0.06
Cl (mEq/24hr)	0.71 $\pm$ 0.04	0.84 $\pm$ 0.06	0.56 $\pm$ 0.03	0.88 $\pm$ 0.05**
Ca (mg/24hr)	0.34 $\pm$ 0.04	0.85 $\pm$ 0.10**	0.34 $\pm$ 0.03	1.11 $\pm$ 0.18**

Mean $\pm$ S.E.

* : $P < 0.05$, Significant difference from controls

** : $P < 0.01$, Significant difference from controls

Table 3 Clinical chemistry in rats administered orally with Bacampicillin hydrochloride for 5 weeks

Sex		Male						Female					
Compound		Bacampicillin hydrochloride					Ampicillin	Bacampicillin hydrochloride					Ampicillin
Exp. group (mg/kg/day)	Control	100	250	500	1,000	700	Control	100	250	500	1,000	700	Control
No. of rats	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
GOT (KR unit)	112.8 ±8.2	118.3 ±4.5	107.9 ±4.7	118.0 ±8.6	107.4 ±4.9	120.3 ±10.6	97.0 ±2.1	111.9* ±4.2	100.5 ±3.6	113.6* ±6.5	105.3 ±5.4	105.1 ±3.5	
GPT (KR unit)	24.6 ±2.6	25.0 ±2.0	24.0 ±1.5	29.7 ±3.3	25.4 ±1.4	33.1 ±5.6	22.0 ±1.0	24.5 ±1.7	22.6 ±0.9	23.8 ±1.7	25.1 ±1.2	24.0 ±1.9	
Al-phos (KA unit)	20.5 ±1.5	21.5 ±1.7	19.2 ±1.9	18.5 ±1.3	20.8 ±1.3	18.1 ±1.1	12.4 ±1.4	12.4 ±0.9	12.3 ±1.0	10.5 ±0.7	11.9 ±1.2	11.0 ±1.1	
ICG (%)	a) (5) 4.26 ±0.42	(4) 3.80 ±0.27	(5) 3.96 ±0.18	(5) 4.22 ±0.41	(5) 4.32 ±0.21	(5) 3.80 ±0.16	(5) 3.08 ±0.21	(5) 3.02 ±0.17	(3) 2.37 ±0.29	(5) 3.14 ±0.50	(5) 3.48 ±0.25	(5) 2.84 ±0.13	
PSP (%)	a) (4) 13.3 ±1.3	(4) 13.2 ±1.3	(4) 13.1 ±1.2	(4) 13.6 ±0.8	(4) 12.4 ±1.3	(4) 12.2 ±1.4	(3) 8.9 ±1.7	(4) 9.0 ±1.0	(4) 10.4 ±2.1	(4) 6.4 ±0.3	(4) 10.6 ±1.2	(4) 8.1 ±1.2	
BUN (mg/dl)	20.6 ±0.8	20.4 ±0.8	19.5 ±0.9	20.1 ±0.9	20.2 ±0.7	20.9 ±0.5	23.9 ±1.2	22.6 ±0.8	24.7 ±1.0	24.3 ±1.1	23.4 ±1.0	26.6 ±0.8	
T-protein (g/dl)	7.10 ±0.13	7.01 ±0.06	7.01 ±0.07	6.88 ±0.09	6.67** ±0.06	6.83* ±0.05	7.32 ±0.16	7.07 ±0.08	7.08 ±0.10	6.95* ±0.07	6.56** ±0.09	6.90* ±0.11	
Protein fraction													
Albumin (%)	51.2 ±1.5	51.5 ±0.9	52.3 ±1.0	51.1 ±0.8	52.0 ±0.8	51.0 ±0.5	52.0 ±1.4	54.1 ±1.7	54.8 ±0.9	55.2 ±0.9	54.8 ±1.1	56.5* ±1.1	
Globulin (%)	a ₁	16.4 ±1.1	16.5 ±0.9	17.3 ±0.8	17.2 ±0.9	17.3 ±0.7	18.3 ±0.7	14.7 ±0.5	14.7 ±0.5	15.0 ±0.6	15.2 ±0.5	15.5 ±0.5	14.9 ±0.8
	a ₂	7.8 ±0.4	7.9 ±0.5	7.3 ±0.3	7.4 ±0.3	7.2 ±0.5	7.3 ±0.3	6.2 ±0.7	6.8 ±0.7	6.3 ±0.3	5.7 ±0.4	6.2 ±0.3	5.7 ±0.4
	β	13.9 ±0.4	14.6 ±0.4	14.3 ±0.2	14.3 ±0.4	14.4 ±0.3	14.3 ±0.3	14.0 ±0.4	14.1 ±0.6	13.0 ±0.3	14.0 ±0.6	12.1 ±0.4	12.3* ±0.3
	γ	10.7 ±0.7	9.5 ±0.6	8.7* ±0.5	10.0 ±0.7	9.2 ±0.4	9.1 ±0.4	13.1 ±0.8	10.4** ±0.7	10.9* ±0.5	10.0** ±0.5	10.5** ±0.5	10.5** ±0.3
	A/G ratio	1.06 ±0.06	1.07 ±0.04	1.11 ±0.05	1.05 ±0.03	1.09 ±0.03	1.04 ±0.02	1.10 ±0.07	1.21 ±0.08	1.22 ±0.05	1.24 ±0.04	1.23 ±0.06	1.31* ±0.06

Mean ± S.E.

* : P<0.05, Significant difference from controls

** : P<0.01, Significant difference from controls

a) : Figure in parenthesis shows the number of animals used

Table 4 Gross observations in autopsy of rats administered orally with Bacampicillin hydrochloride for 5 weeks

Sex		Male						Female					
Exp. group (mg/kg/day)		Bacampicillin hydrochloride					Ampicillin	Bacampicillin hydrochloride					Ampicillin
Control		100	250	500	1,000	700	Control	100	250	500	1,000	700	Control
No. of rats		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Liver													
Whitish foci		1											
Lung													
Hemorrhage		2	2		1			2	1		1	2	
Hepatization											1		
Grayish white foci				1									
Cecum													
Enlargement			3	5	10	10	10		3	10	6	6	10

Table 5 Absolute organ weights in rats administered orally with Bacampicillin hydrochloride for 5 weeks

Sex		Male						Female					
Compound		Bacampicillin hydrochloride					Ampicillin	Bacampicillin hydrochloride					Ampicillin
Exp. group(mg/kg/day)		Control	100	250	500	1,000	700	Control	100	250	500	1,000	700
No. of rats		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Brain (g)		1.71 ±0.04	1.70 ±0.02	1.72 ±0.02	1.73 ±0.03	1.75 ±0.03	1.70 ±0.03	1.59 ±0.02	1.62 ±0.02	1.64 ±0.02	1.58 ±0.02	1.55 ±0.03	1.65 ±0.03
Heart (g)		0.97 ±0.04	0.96 ±0.03	0.95 ±0.02	0.97 ±0.02	0.94 ±0.02	1.00 ±0.02	0.72 ±0.02	0.70 ±0.02	0.72 ±0.02	0.70 ±0.02	0.68 ±0.02	0.73 ±0.02
Lungs (g)		1.46 ±0.10	1.29 ±0.05	1.31 ±0.05	1.31 ±0.04	1.32 ±0.03	1.32 ±0.04	1.15 ±0.05	1.06 ±0.04	1.12 ±0.04	1.03 ±0.03	1.18 ±0.09	1.09 ±0.05
Liver (g)		9.98 ±0.49	9.73 ±0.54	9.72 ±0.42	9.94 ±0.36	9.89 ±0.40	10.39 ±0.37	6.61 ±0.19	6.66 ±0.23	6.79 ±0.27	6.51 ±0.25	6.72 ±0.28	6.53 ±0.21
Kidneys (g)		2.20 ±0.10	2.15 ±0.12	2.16 ±0.07	2.24 ±0.08	2.24 ±0.08	2.44 ±0.09	1.38 ±0.04	1.36 ±0.04	1.39 ±0.04	1.37 ±0.05	1.42 ±0.04	1.41 ±0.04
Spleen (g)		0.64 ±0.03	0.56 ±0.03	0.62 ±0.03	0.60 ±0.03	0.61 ±0.03	0.61 ±0.02	0.49 ±0.02	0.48 ±0.04	0.50 ±0.02	0.47 ±0.03	0.48 ±0.03	0.47 ±0.03
Adrenals (mg)		61.0 ±3.4	53.3 ±3.8	53.5 ±2.0	58.6 ±1.6	58.9 ±3.5	57.7 ±2.2	78.0 ±4.1	68.2* ±2.1	72.6 ±3.0	71.3 ±2.8	68.6 ±3.1	71.4 ±2.2
Thymus (g)		0.54 ±0.05	0.52 ±0.03	0.52 ±0.04	0.54 ±0.07	0.65 ±0.05	0.59 ±0.05	0.49 ±0.05	0.41 ±0.03	0.42 ±0.04	0.41 ±0.03	0.42 ±0.03	0.47 ±0.02
Pituitary (mg)		8.90 ±0.46	8.90 ±0.56	9.15 ±0.40	8.10 ±0.38	7.94 ±0.47	8.75 ±0.55	9.05 ±0.40	8.67 ±0.33	9.05 ±0.63	8.85 ±0.62	8.55 ±0.45	8.45 ±0.50
Thyroid (mg)		22.3 ±0.8	21.5 ±0.7	21.7 ±1.1	22.0 ±1.1	21.2 ±1.6	23.0 ±1.2	16.2 ±0.3	17.1 ±0.8	17.1 ±1.0	17.9 ±1.2	18.1 ±1.1	18.3 ±0.9
Cecum (g)		2.00 ±0.22	2.92 ±0.18	3.66* ±0.34	3.71* ±0.29	6.21** ±0.82	8.21** ±0.71	1.34 ±0.06	2.40* ±0.19	3.10** ±0.24	2.88** ±0.22	3.39** ±0.27	5.18** ±0.48
Testes, Ovariums (g, mg)		2.43 ±0.08	2.54 ±0.08	2.49 ±0.04	2.47 ±0.06	2.59 ±0.06	2.48 ±0.06	83.1 ±5.0	97.4* ±3.7	89.5 ±3.4	91.9 ±3.8	91.7 ±4.6	88.5 ±3.6
Uterus (g)								0.42 ±0.07	0.38 ±0.03	0.44 ±0.06	0.37 ±0.04	0.44 ±0.04	0.39 ±0.04
Carcass (g)		233.8 ±9.2	234.0 ±9.9	236.0 ±8.0	239.8 ±7.1	230.8 ±6.7	244.9 ±7.2	164.8 ±2.8	155.9 ±3.5	162.1 ±2.9	156.4 ±5.3	162.9 ±6.4	158.7 ±3.7
Body length (cm)		38.6 ±0.4	38.4 ±0.5	38.5 ±0.4	38.6 ±0.5	38.5 ±0.2	39.1 ±0.3	34.9 ±0.3	34.3 ±0.2	35.4 ±0.4	34.7 ±0.3	34.8 ±0.4	35.2 ±0.4
Tail length (cm)		17.7 ±0.3	17.3 ±0.3	17.4 ±0.3	17.6 ±0.2	17.6 ±0.2	17.8 ±0.3	16.0 ±0.2	15.6 ±0.2	16.4 ±0.3	15.9 ±0.2	16.2 ±0.3	16.1 ±0.2

Mean ± S.E. * : P<0.05, Significant difference from controls

** : P<0.01, Significant difference from controls

週後からは腹部膨満が雌雄の1,000mg/kg投与群の一部の例でみられたが、2～3週後からは雌雄の50mg/kg以上のいずれの投与群でも散見された。投与期間中の死亡は雄で3匹(対照群, 2匹; 1,000mg/kg投与群, 1匹), 雌で6匹(50mg/kg投与群, 1匹; 100mg/kg投与群, 1匹; 500mg/kg投与群, 1匹; 1,000mg/kg投与群, 3匹)現われた。雌1,000mg/kg投与群の1匹の死亡例以外は投与過誤による死亡であった。

2) 体重 (Fig. 2)

雌雄共に著変はみられなかった。

3) 飼料摂取量

雌雄いずれの投与群でも、1週後に摂取量抑制 (P<

0.01あるいはP<0.05) がみられたが、2週後からは増対対照群に近づく傾向がみられた。

4) 水摂取量

雌雄共に著変はみられなかった。

5) 血液学的検査

雌雄共に異常はみられなかった。

6) 臨床化学的検査 (Table 8)

雄100mg/kg以上の投与群と雌のいずれの投与群でも総蛋白量の減少ないし減少傾向がみられた他、雌雄のいずれの投与群でもγ-globulin比率が減少した。雌1,000mg/kg投与群ではICG排泄能とPSP停滞率が変化した。共に生理値内の変動であった。

Table 6 Absolute organ weights in rats administered orally with
5,000mg/kg of Bacampicillin hydrochloride for 2 weeks

Exp. group	Control	Bacampicillin hydrochloride	Control	Bacampicillin hydrochloride
No. of rats	10	10	10	10
Brain (g)	1.59 (0.020)	1.55* (0.009)	1.57 (0.025)	1.50* (0.021)
Heart (g)	0.80 (0.030)	0.59** (0.019)	0.60 (0.010)	0.49** (0.014)
Lungs (g)	0.93 (0.031)	0.84 (0.044)	0.87 (0.031)	0.77* (0.029)
Liver (g)	6.70 (0.244)	5.48** (0.146)	5.35 (0.112)	4.91** (0.110)
Kidneys (g)	1.59 (0.049)	1.32** (0.036)	1.19 (0.025)	1.11* (0.025)
Spleen (g)	0.65 (0.055)	0.46** (0.026)	0.43 (0.008)	0.40 (0.029)
Thymus (g)	0.71 (0.066)	0.47** (0.032)	0.57 (0.046)	0.43* (0.040)
Pituitary (mg)	6.79 (0.185)	5.59** (0.296)	7.54 (0.292)	6.04** (0.328)
Thyroid (mg)	20.19 (0.422)	17.44** (0.978)	13.29 (0.803)	12.64 (0.537)
Cecum (g)	2.269 (0.243)	8.350** (1.052)	1.689 (0.128)	9.269** (0.757)
Ovariums (mg)			62.8 (2.60)	50.3** (2.15)
Carcass (g)	133.7 (4.04)	104.3** (3.04)	118.8 (1.90)	89.6** (2.12)
Body length (cm)	32.91 (0.265)	31.51** (0.260)	31.80 (0.187)	30.91** (0.280)
Tail length (cm)	15.45 (0.119)	14.81** (0.127)	14.84 (0.167)	14.25** (0.140)

Mean $\pm$ S.E.

* : $P < 0.05$, Significant difference from controls

** : $P < 0.01$, Significant difference from controls

Fig.2 Body weight of rats administered orally with Bacampicillin hydrochloride for 26 weeks

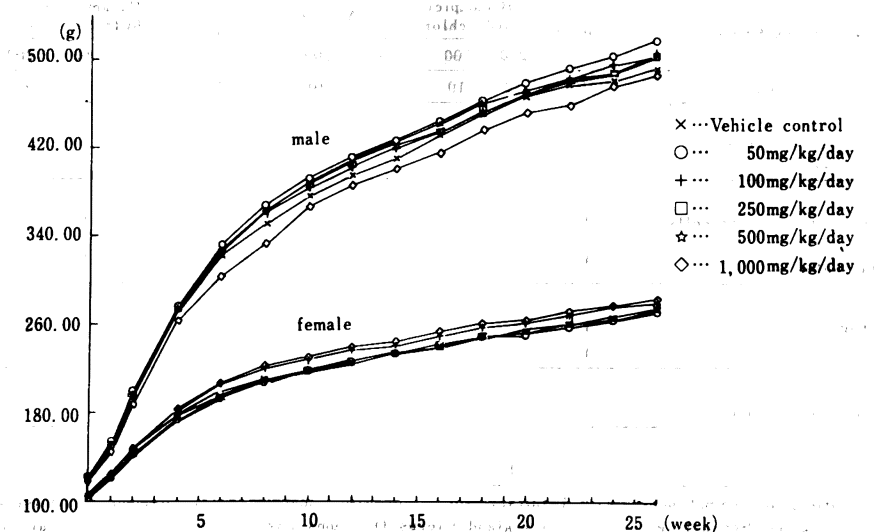


Table 7-A Histopathological observations in rats administered orally with Bacampicillin hydrochloride for 5 weeks

Sex	Male					Female				
	Control	Bacampicillin hydrochloride			Ampicillin	Control	Bacampicillin hydrochloride			Ampicillin
		250	500	1,000			250	500	1,000	
Exp. group (mg/kg/day)										
No. of rats	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Liver										
Focal cellular infiltration in lobule	6	7	6	7	7	8	9	10	10	10
Coagulation necrosis	1	1	1			1	2			1
Extramedullary hematopoiesis	1	2	2	1	1					1
Cellular infiltration in Glisson's capsule				1			1	3	1	2
Kidney										
Hyaline casts	2		2							
Hyalindrop-like degeneration	5	7	8	5	7					
Hemorrhage in tubuli			1	1	1					
Interstitial nephritis				1						
Calcium depositions						1		1		
Focal atrophy of cortex tubuli								1		
Lung										
Hemorrhage	3	3	3	3	3	2	1	3	2	2
Interstitial pneumonia	2	1	2	3	3	1	4	3	5	5
Atypical pneumonia	1				1					
Hyperemia									1	
Catarrhal pneumonia									1	
Heart										
Myocarditis	2	3	3	1	4		1	1		
Calcium depositions in endocardium								1		

Table 7-B Histopathological observations in rats administered orally with Bacampicillin hydrochloride for 5 weeks

Sex	Male					Female				
	Control	Bacampicillin hydrochloride			Ampicillin	Control	Bacampicillin hydrochloride			Ampicillin
		250	500	1,000			250	500	1,000	
Exp. group (mg/kg/day)										
No. of rats	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Pancreas										
Vacuolization of external secretory cells			1							
Thyroid										
Exfoliation of follicular cells	1			1		2	4	1	2	3
Epithelioid-like change of follicular cells	1		1	1		1	1	1	1	1
Thymus										
Hemorrhage	1			3			1		1	1
Atrophy	1									
Spleen										
Hemosiderin deposition								1		
Urinary bladder										
Edema		1				1				

Adrenals, Parotid gland, Lymph node, Brain, Pituitary, Spinal cord, Bone marrow, Aorte, Stomach, Small intestine, Cecum, Testis, Prostate gland, Seminal vesicle, Mammary gland, Uterus, Ovariums, Eye and Skin: No pathological change

Table 8 Clinical chemistry in rats administered orally with Bacampicillin hydrochloride for 26 weeks

Sex		Male						Female					
Exp. group (mg/kg/day)		Control	50	100	250	500	1,000	Control	50	100	250	500	1,000
No. of rats		8	10	10	10	10	9	10	9	8	10	9	7
GOT	(KR unit)	110.7 ±7.7	117.2 ±9.3	104.5 ±7.2	121.2 ±10.0	119.8 ±9.6	116.1 ±8.3	91.2 ±5.7	104.1 ±7.1	94.7 ±5.6	97.8 ±3.0	100.5 ±3.6	107.5 ±4.7
GPT	(KR unit)	33.1 ±2.8	37.6 ±3.1	31.3 ±2.7	32.1 ±1.1	39.0 ±3.0	32.5 ±1.2	29.3 ±2.4	33.8 ±3.1	32.8 ±3.4	30.5 ±1.0	31.7 ±2.1	34.8 ±2.5
Al-phos	(KA unit)	11.1 ±1.0	10.8 ±0.9	12.7 ±1.3	10.7 ±0.8	12.9 ±0.8	11.7 ±1.0	7.2 ±0.9	7.4 ±0.9	7.7 ±0.4	7.3 ±0.7	8.3 ±1.0	8.3 ±0.9
ICG ^a (5)	(%)	2.55 ±0.31	2.65 ±0.21	2.57 ±0.06	2.95 ±0.34	2.61 ±0.10	2.57 ±0.12	1.45 ±0.18	1.95 ±0.12	1.77 ±0.16	1.89 ±0.11	1.87 ±0.04	2.14 ^a ±0.31
PSP ^a (4)	(%)	15.3 ±2.2	15.5 ±0.8	15.0 ±2.3	18.3 ±1.9	14.2 ±1.8	15.3 ±2.1	14.4 ±1.5	13.4 ±1.2	11.8 ±1.3	13.0 ±1.5	11.1 ±0.9	8.9* ±0.9
BUN	(mg/dl)	19.5 ±1.0	19.0 ±0.9	18.7 ±1.5	18.6 ±0.7	19.0 ±0.9	19.5 ±0.6	24.1 ±1.0	25.0 ±1.2	23.8 ±1.2	27.5 ±1.7	25.8 ±1.7	27.7 ±2.1
T-protein	(g/dl)	8.03 ±0.11	7.71 ±0.13	7.58** ±0.11	7.67* ±0.06	7.46** ±0.08	7.53** ±0.09	7.96 ±0.11	7.56* ±0.08	7.63 ±0.09	7.45** ±0.10	7.47** ±0.14	7.22** ±0.16
Protein fraction													
Albumin (%)		43.6 ±1.7	48.9** ±1.0	47.0 ±1.5	47.8* ±0.9	49.9** ±0.9	49.5** ±1.3	52.7 ±1.8	55.5 ±0.4	54.1 ±0.8	55.6 ±0.8	58.3** ±1.0	56.1 ±0.7
Globulin (%)	α_1	22.1 ±1.4	20.1 ±0.8	22.3 ±1.2	21.9 ±0.8	20.8 ±0.5	18.9 ±1.2	15.1 ±0.7	16.0 ±0.6	16.5 ±0.7	16.2 ±0.6	15.4 ±0.9	15.9 ±0.9
	α_2	4.6 ±0.2	4.9 ±0.2	5.1 ±0.1	4.3 ±0.2	4.5 ±0.2	4.9 ±0.2	3.5 ±0.3	3.6 ±0.2	3.6 ±0.2	4.0 ±0.2	4.2 ±0.2	4.3 ±0.2
	β	19.3 ±0.9	18.7 ±0.9	17.8 ±0.5	18.7 ±0.4	18.8 ±0.5	19.8 ±0.5	17.6 ±0.6	16.6 ±0.6	17.3 ±0.5	16.2 ±0.6	15.6* ±0.7	17.0 ±0.8
	γ	10.4 ±1.0	7.3** ±0.5	7.8** ±0.5	7.3** ±0.3	6.0** ±0.5	6.9** ±0.4	11.0 ±1.0	8.2** ±0.6	8.5* ±0.5	7.8** ±0.4	6.6** ±0.4	6.8** ±0.5
A/G ratio		0.77 ±0.05	0.96* ±0.04	0.89 ±0.05	0.91 ±0.03	0.99** ±0.04	0.98** ±0.05	1.14 ±0.09	1.24 ±0.02	1.17 ±0.04	1.25 ±0.04	1.40** ±0.06	1.27 ±0.04

Mean ± S.E.

* : P<0.05, Significant difference from controls

** : P<0.01, Significant difference from controls

a) : Figure in parenthesis shows the number of animal used

Table 9 Gross observations in autopsy of rats administered orally with Bacampicillin hydrochloride for 26 weeks

Sex		Male						Female					
Exp. group (mg/kg/day)		Control	50	100	250	500	1,000	Control	50	100	250	500	1,000
No. of rats		12	14	14	14	14	13	14	13	13	14	13	11
Liver													
Whitish foci			2						1				
Lung													
Hepaticization				2	1		3						1
Kidney													
Hydronephrosis			1										
Whitish foci					1								
Spleen													
Enlargement							1						
Cecum													
Enlargement				7	12	11	13			3	8	11	9

Table 10 Absolute organ weights in rats administered orally with Bacampicillin hydrochloride for 26 weeks

Sex		Male						Female					
Exp. group(mg/kg/day)		Control	50	100	250	500	1,000	Control	50	100	250	500	1,000
No. of rats		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Brain	(g)	1.88 ±0.03	1.90 ±0.02	1.79 ±0.09	1.91 ±0.02	1.84 ±0.08	1.84 ±0.03	1.73 ±0.02	1.73 ±0.03	1.67 ±0.08	1.68 ±0.07	1.74 ±0.03	1.65 ±0.04
Heart	(g)	1.29 ±0.05	1.32 ±0.05	1.33 ±0.05	1.37 ±0.05	1.50* ±0.04	1.32 ±0.06	0.85 ±0.03	0.77 ±0.02	0.82 ±0.03	0.76 ±0.03	0.80 ±0.03	0.88 ±0.03
Lungs	(g)	1.63 ±0.07	1.67 ±0.05	1.61 ±0.10	1.70 ±0.14	1.61 ±0.07	1.81 ±0.11	1.27 ±0.06	1.05** ±0.05	1.15 ±0.03	1.03** ±0.02	1.10* ±0.04	1.23 ±0.07
Liver	(g)	12.21 ±0.54	12.46 ±0.47	12.86 ±0.70	13.28 ±0.50	12.82 ±0.50	12.60 ±0.68	7.21 ±0.26	6.88 ±0.19	7.92 ±0.34	7.32 ±0.18	7.61 ±0.28	7.57 ±0.28
Kidneys	(g)	2.79 ±0.09	2.66 ±0.07	2.78 ±0.15	2.88 ±0.17	2.85 ±0.13	2.97 ±0.18	1.52 ±0.05	1.49 ±0.04	1.60 ±0.06	1.47 ±0.04	1.51 ±0.04	1.58 ±0.06
Spleen	(g)	0.63 ±0.02	0.72 ±0.04	0.65 ±0.04	0.72 ±0.05	0.67 ±0.04	0.70 ±0.07	0.45 ±0.02	0.43 ±0.02	0.41 ±0.02	0.40 ±0.01	0.46 ±0.02	0.49 ±0.03
Adrenals	(mg)	51.0 ±2.1	51.8 ±2.2	53.7 ±3.1	52.1 ±1.9	56.1 ±2.2	61.1* ±4.7	67.1 ±1.9	66.8 ±3.3	67.6 ±1.8	74.6 ±3.7	67.1 ±2.5	67.0 ±4.7
Thymus	(g)	0.23 ±0.03	0.23 ±0.02	0.24 ±0.03	0.24 ±0.03	0.30 ±0.04	0.25 ±0.03	0.17 ±0.02	0.19 ±0.02	0.19 ±0.02	0.17 ±0.02	0.16 ±0.02	0.17 ±0.01
Pituitary	(mg)	10.00 ±0.49	9.19 ±0.59	9.39 ±0.52	10.50 ±0.69	9.79 ±0.36	9.59 ±0.45	10.69 ±0.54	9.29 ±0.33	10.29 ±0.65	10.19 ±0.51	10.09 ±0.50	10.09 ±0.66
Thyroid	(mg)	27.9 ±2.7	29.7 ±1.5	33.2 ±2.6	30.9 ±1.7	29.5 ±2.0	32.5 ±1.9	23.3 ±1.8	23.5 ±1.3	23.8 ±0.8	27.3 ±1.6	23.2 ±1.4	22.0 ±1.3
Cecum	(g)	2.31 ±0.24	2.64 ±0.16	2.56 ±0.27	4.11** ±0.43	4.32** ±0.33	5.09** ±0.40	1.88 ±0.18	1.46 ±0.07	2.24 ±0.34	2.05 ±0.15	2.34 ±0.23	3.58* ±0.44
Testes, Ovariums (g, mg)		2.51 ±0.12	2.62 ±0.08	2.52 ±0.10	2.48 ±0.10	2.64 ±0.09	2.68 ±0.05	74.5 ±5.3	78.1 ±8.1	77.6 ±4.3	77.7 ±6.8	75.6 ±2.8	71.0 ±5.7
Seminal vesicle	(g)	1.28 ±0.14	1.21 ±0.07	1.40 ±0.08	1.44 ±0.08	1.52 ±0.07	1.33 ±0.10						
Prostate	(g)	1.76 ±0.14	1.65 ±0.10	1.84 ±0.13	1.75 ±0.13	1.87 ±0.11	1.73 ±0.15						
Uterus	(g)							0.65 ±0.05	0.54 ±0.05	0.49* ±0.02	0.52 ±0.04	0.58 ±0.06	0.50* ±0.04
Carcass	(g)	393.1 ±12.5	401.5 ±17.1	397.0 ±19.0	393.3 ±16.5	391.1 ±16.1	382.8 ±19.8	210.7 ±5.1	206.2 ±4.1	220.2 ±10.1	205.7 ±6.3	206.3 ±6.2	213.5 ±11.0
Body length	(cm)	43.0 ±0.4	43.1 ±0.5	42.8 ±0.6	42.9 ±0.6	43.8 ±0.4	42.5 ±0.4	37.2 ±0.4	36.6 ±0.3	37.4 ±0.4	36.8 ±0.3	36.5 ±0.4	37.1 ±0.3
Tail length	(cm)	19.5 ±0.3	19.1 ±0.2	19.2 ±0.3	19.3 ±0.4	19.8 ±0.3	19.4 ±0.2	16.7 ±0.2	16.4 ±0.2	17.0 ±0.1	16.6 ±0.1	16.8 ±0.1	17.0 ±0.3

Mean ± S.E.

*: P<0.05, Significant difference from controls

**: P<0.01, Significant difference from controls

7) 尿検査

雌雄共に異常はみられなかった。

8) 剖検所見

雌 1,000mg/kg 投与群の死亡例のうち 1 匹に盲腸の著明な拡張およびガス充満と肺の充血がみられた。他の死亡例 (雄 3 匹, 雌 5 匹) ではいずれも肺炎がみられたが, その内雌 500mg/kg (1 匹) および雌 1,000mg/kg 投与群 (2 匹) では盲腸の拡張がみられた。

投与期間終了時の剖検所見は Table 9 に示した。雌

雄共に 100mg/kg 以上の投与群で盲腸の拡張がみられた。

9) 臓器重量 (Table 10)

雄では 250mg/kg 以上の投与群で内容物を含む盲腸重量が, また 1,000mg/kg 投与群で副腎重量が増加した。

雌では 1,000mg/kg 投与群で盲腸重量が増加した。

10) 病理組織学的所見

雌 1,000mg/kg 投与群の死亡例のうち 1 匹に肺の充血および出血がみられた。他の死亡例ではいずれも肺炎がみられた。

Table 11 Histopathological observations in rats administered orally with Bacampicillin hydrochloride for 26 weeks

Sex	Male			Female		
Exp. group (mg/kg/day)	Control	500	1,000	Control	500	1,000
No. of rats	10	10	10	10	10	10
Liver						
Focal cellular infiltration in lobule	3	7	4	3	2	4
Coagulation necrosis	2		1		1	1
Hemorrhage	2				1	1
Extramedullary hematopoiesis		1		1		
Kidney						
Interstitial cellular infiltration	1	2		2	3	3
Hyaline casts	2	1	1	1		
Regeneration of epithelium	2		1			
Hyalinodrop-like degeneration	1					
Focal atrophy of cortex		1	2	3	2	3
Enlargement of tubular lumen				1		1
Lung						
Catarrhal pneumonia			1			2
Heart						
Myocarditis	1	1	3			2
Spleen						
Hemosiderin depositions	1				2	2
Thyroid						
Exfoliation of follicular epithelium		1		3		

Thymus, Adrenals, Pancreas, Parotid gland, Lymph node, Brain, Pituitary, Spinal cord, Bone marrow, Aorta, Stomach, Small intestine, Cecum, Urinary bladder, Testis, Prostate glands, Seminal vesicle, Mammary gland, Uterus, Ovariums, Eye and Skin: No pathological change

投与期間終了時剖検例の病理組織学的所見は Table 11 に示した。雌雄共に薬物の影響はみられなかった。

総括と考察

1. 急性毒性試験

経口および皮下投与ではマウスおよびラット共に急性毒性は弱く、LD₅₀ 値は高値であった。静脈内投与ではマウスとラットの LD₅₀ 値は近似しており、種属差はみられなかった。

症状としては、マウスおよびラットの各投与経路でいずれも運動抑制が現われた。頻死期には、マウスの経口、皮下および静脈内投与とラットの静脈内投与で間代性痙攣がみられ、両動物種のいずれの投与経路でも呼吸停止によって死亡した。これらはいずれも薬物大量投与時にしばしばみられる症状であり、特異性の低い所見と考えられる。ラットの経口投与でのみみられた投与直後の流涎と口部を床敷にすりつける行動は、BAPC のもつ刺激性的苦味に基づくものと考えられる。

剖検では、死亡例でマウス・ラット共にいずれの投与経路でも肺の充血および出血がみられた。死因としては、症状と剖検所見から呼吸麻痺が推定される。ラットの経口および皮下投与では、生存例および死亡例共に盲腸の拡張がみられた。これは抗生物質を大量に投与したときに通常みられる変化^{4)~6)} に一致するものである。死亡例の他の剖検所見には、投与経路による若干の差が現われ、経口投与ではマウス・ラット共に軽度の胃出血が、またマウスでは肝表面に白斑をとまう例がみられたが、皮下および静脈内投与ではこのような変化はみられなかった。経口および皮下投与のマウス・死亡例では、腎髄質に充血・出血がみられた。

2. 亜急性および慢性毒性試験

BAPC の反復投与でも、急性毒性と同様に投与直後に口部を床敷にすりつける行動と流涎が現われた。

抗菌作用の影響と考えられる変化として、軟便、下痢、盲腸の拡張、腹部膨満、血清総蛋白の減少、 γ -globulin の減少などがみられた。投与 1 週後の飼料摂取量の抑制

も、消化管内細菌叢の急激な変化による消化器系の変調によるものが考えられる。これらの変化は対照薬の ABPC にも現われた。

亜急性毒性試験の BAPC 5,000mg/kg 投与群と慢性毒性試験の BAPC 1,000mg/kg 投与群で、それぞれ雌 1 匹ずつが投与の影響で死亡している。死因としては、剖検所見から鼓腸によるものが推定された。これも主効果に関連した変化であろう。

以上、亜急性および慢性毒性試験共に、主効果に基づく変化が主病変としてみられたのみである。ラット慢性毒性試験での最大無作用量は 500mg/kg と考えられる。

要 約

BAPC のマウスおよびラットでの経口、皮下および静脈内投与の急性毒性試験と、ラットでの 5 週間経口投与、亜急性および 26 週間経口投与慢性毒性試験を試みた。

急性毒性試験では、ラット・マウスのいずれの投与経路でも、自発運動の低下が現われた。経口および皮下投与の LD₅₀ 値はマウス・ラット共に非常に高値を示し、その値に種属差はみられなかった。静脈内投与でも種属差はみられていない。死因としては、いずれの投与経路でも特異性の低い呼吸麻痺が推定された。

亜急性および慢性毒性試験では、BAPC の抗菌作用の影響と考えられる軟便、下痢、投与 1 週後の飼料摂取量の抑制、盲腸の拡張、腹部膨満、血清総蛋白の減少、血清 γ -globulin の減少などがみられた。これらの変化の

ほとんどは、対照薬の ABPC にも現われた。亜急性毒性の BAPC 5,000mg/kg 投与群と慢性毒性の BAPC 1,000mg/kg 投与群に低頻度の死亡がみられた。死因としては、主効果との関連が考えられる鼓腸が推定された。

(本研究は吉富製薬株式会社、台糖ファイザー株式会社共同企画に基づいて実施されたものである)。

文 献

- 1) QUICK, A.J.; M. STANLEY-BROWN & F.W. BANCROFT: A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. *Am. J. Med. Sci.* 190: 501~511, 1935
- 2) POLLER, L. & J.M. THOMSON: The partial thromboplastin (cephalin) time test. *J. Clin. Pathol.* 25: 1038~1044, 1972
- 3) MORIN, R.J. & D. WILLOUGHBY: Comparison of several activated partial thromboplastin time methods. *Am. J. Clin. Pathol.* 64: 241~247, 1975
- 4) MURAKAMI, H.: Morphological effects of the penicillin administration on the gastrointestinal tract of rats. *Exp. Animals* 20: 139~144, 1971
- 5) MURAKAMI, H.: Inhibitory effect of a spasmolytic on the cecal enlargement of rats administered with penicillin. *Exp. Animals* 20: 187~190, 1971
- 6) 宮崎英治, 小山薫, 原卓司, 白水完治, 大黒友路, 清水源昭: BRL2333 の安全性に関する研究(第11報)。基礎と臨床 7: 70~97, 1973

TOXICOLOGICAL STUDY OF BACAMPICILLIN HYDROCHLORIDE

MASANOBU EDANAGA, TOSHIRO KITA
KYORYU OKUDA and HIROSHI HORIZOE

Research Laboratories, Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd.,

Acute, subacute and chronic toxicities of bacampicillin hydrochloride (BAPC), a new orally active ampicillin derivative, were studied in mice and rats.

In the acute toxicity test, reduced spontaneous locomotor activity and labored respiration were common symptoms in mice and rats treated orally, subcutaneously or intravenously with BAPC. LD₅₀ values (mg/kg) were as follows: (male, female) in mice; (p.o.) 10,571, 8,529, (s.c.) 10,345, 9,475, (i.v.) 184, 209 in rats; (p.o.) and (s.c.) > 10,000, > 10,000 (i.v.) 176, 176. Death occurred from respiration paralysis, irrespective of the animal species and the route of administration.

In the subacute toxicity test, rats were orally given 100, 250, 500, 1,000 and 5,000 mg/kg/day of BAPC for 5 weeks, with 700 mg/kg/day of ampicillin (ABPC) as a reference compound. In the chronic toxicity test, rats were orally given 50, 100, 250, 500 and 1,000 mg/kg/day of BAPC for 26 weeks. Death occurred from alimentary tympanites in the groups of 5,000 mg/kg administration of the subacute toxicity test and 1,000 mg/kg administration of the chronic toxicity test. In both subacute and chronic toxicity tests, the animals in any dose group showed slight decrease in food consumption during the first week of administration without effect on the body weight gain. The animals given BAPC also showed soft feces, diarrhea, enlargement of the cecum and decrease of serum protein. These findings were similar to those of ABPC administration.

No drug related microscopic abnormal finding was observed.

Safe y dose of BAPC in 26-week oral toxicity study in rats was considered to be 500 mg/kg/day.