

Cefroxadine (CGP-9000) の毒性試験

第1報：急性毒性試験

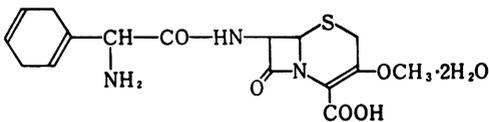
森本宏一・清水 充・田所 規・高橋昌三・宮地 徹

日本タバコガイギー株式会社 薬剤安全性センター

新しく開発された経口 Cephalosporin 系抗生物質 Cefroxadine (CGP-9000, CXD) のマウス、ラットおよびウサギにおける急性毒性試験を行った。LD₅₀ はマウス経口および皮下投与で雌雄とも 13,500 mg/kg 以上、腹腔内投与で雌雄とも 9,000 mg/kg 以上、ラット経口投与では雌雄とも 22,500 mg/kg 以上、皮下投与で雌雄とも 15,000 mg/kg 以上、腹腔内投与では雄 6,400 mg/kg、雌 6,000 mg/kg、ウサギ経口投与では雌雄とも 10,000 mg/kg 以上、腹腔内投与で雌雄とも 4,000 mg/kg 以上であった。症状はいずれも自発運動減少および脱力、また投与翌日より軟便または下痢が数日間みられた。剖検および病理組織学的検査によりマウス、ラットおよびウサギとも腎への影響がみられ、組織学的に尿細管の障害であった。

1. 緒 言

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は1974年、スイス CIBA-GEIGY 社の R. SCARTAZZINI らが合成に成功した新しい経口 Cephalosporin 系抗生物質である¹⁾²⁾。CXD は下記のような化学構造をもち、他の Cephalosporin 系抗生物質同様にグラム陽性菌および陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを有している。



7β-[D-2-Amino-2-(1,4-cyclohexadienyl)-acetamido]-3-methoxy-ceph-3-em-4-carboxylic acid M.W. 401

CXD は淡黄色の結晶性粉末で、やや特異臭があり、水にやや溶けにくい。

今回著者らはマウス、ラットおよびウサギにおける急性毒性試験を行ったので、その成績を報告する。

2. 実験材料および方法

動物は5週齢の JCL-ICR 系マウス (体重雄 24~29 g, 雌 20~24 g), JCL-Wistar 系ラット (雄 120~135 g, 雌 100~115 g) および 3ヵ月齢の日本白色種ウサギ (雌雄とも 2.1~2.8 kg) を用いた。マウスおよびラットは 1群雌雄各10匹, ウサギは 1群雌雄各 8匹とした。実験期間中マウスおよびラットは固型飼料 CE-2 (日本クレ

ア社) を、ウサギは RC-4 (オリエンタル酵母社) を、水は水道水を自由に与えた。室温は 23±1°C、湿度は 55±10% であった。マウスおよびラットには CXD (Lot No. P.P. Mg 6/74 および 80/378) を 1% CMC 水溶液に懸濁して経口、皮下および腹腔内投与を行った。ウサギの経口投与には純水に、また腹腔内投与には生理食塩水に CXD を懸濁して投与を行った。マウス、ラットおよびウサギとも投与後 7日間、毎日観察を行い、この間の死亡率から LITCHFIELD-WILCOXON 法に従って LD₅₀ 値を算出した。また死亡例および生存例とも剖検を行い、主要臓器の病理組織学的検索を行った。

3. 実験成績

1. 症状

(1) マウス

経口投与

CXD の 6,000, 9,000 および 13,500 mg/kg の投与を行った。症状は 9,000 および 13,500 mg/kg 群雌雄で投与 10 分後より軽度脱力となり、胸椎の背方彎曲がみられ、約 2 時間続いた。投与 2 時間後より各群の雌雄とも行動が敏捷となり、刺激に対し過敏に反応するようになった。このような症状はいずれも約 18 時間後には消失した。投与翌朝、全例に灰白色軟便がみられた。死亡例はみられなかった。

皮下投与

CXD の 6,000, 9,000 および 13,500 mg/kg の投与を行った。症状は各投与群雌雄とも経口投与と同様に投与 10 分後より脱力および胸椎の背方彎曲が投与量に依存して

強くみられ、続いて敏捷行動および過敏反応がみられたが、いずれも約18時間後には消失した。投与翌朝、全例に軟便がみられた。13,500 mg/kg 群雌1例は元気のない状態が続き、いずれも投与後3日目に死亡した。

腹腔内投与

CXDの4,000, 6,000および9,000 mg/kgを投与した。各投与群の雌雄とも投与5分後より脱力、元氣消失、胸椎の背方彎曲、10分後よりさらに立毛および腹臥、20分後よりさらによろめき歩行、呼吸深大および閉眼、1時間後よりさらにチアノーゼがみられるようになった。これらの症状は投与量に依存して強くみられ、投与2時間後が最も著明であった。翌朝各投与群の雌雄とも元氣なく、体重減少がみられた。特に9,000 mg/kg 群雌雄では閉眼、立毛、呼吸深大、眼瞼周囲汚れおよび体重減少は投与後3日目までみられ、この間雄1例、雌3例が死亡した。

(2) ラット

経口投与

CXDの10,000, 15,000および22,500 mg/kgの投与を行った。各投与群の雌雄とも投与10分後より自発運動減少、動作緩慢および腹臥となり、1時間後より軽度脱力となった。これらの症状は約18時間後には消失した。翌朝、各投与群の全例に灰白色軟便がみられ、2日後は黒色軟便となり3日後まで続いた。死亡例はみられなかった。

皮下投与

CXDの10,000および15,000 mg/kgの投与を行った。いずれの群の雌雄とも投与5分後より自発運動減少、動作緩慢、腹臥、軽度立毛および軽度瞳孔散大がみられた。これらの症状は約18時間後には消失した。翌朝より軟便がみられ、約4日間続いた。15,000 mg/kg 群雌4例が投与翌日より体重減少がみられ、2日目に4例が、3日目に1例が死亡した。雌の生存例および雄の全例に体重減少はみられなかった。

腹腔内投与

CXDの2,670, 3,270, 4,000, 4,900, 6,000, 7,500および9,000 mg/kgの投与を行った。各投与群の雌雄とも投与直後より自発運動減少、歩行失調、5分後より軽度瞳孔散大、立毛、振せん、続いて流涙、流涎および失禁がみられた。尿は血尿となり赤色調であった。投与翌日、尿の赤色調および上記症状の多くはみられなくなったが元氣のない状態は3日目まで続いた。この間、一過性に体重減少がみられ、生存例は3日目には回復したが死亡例は体重減少および元氣のない状態が続き5日目までに死亡した。また投与翌日より下痢便がみられ、生存例で

は4日目または5日目には軟便となり、高投与群では7日目も回復しなかった。これらの症状はいずれも低投与群で軽度かつ回復も早かったが、高投与群では高度かつ回復も遅かった。死亡数はTable 1に示した。

(3) ウサギ

経口投与

CXDの10,000 mg/kgを投与した。投与1時間後より元氣がなくなり、2日目より下痢がみられ、7日目まで継続した。体重は投与翌日より減少し、やや衰弱の傾向がみられた。このような症状は7日目も回復しなかった。

腹腔内投与

CXDの4,000 mg/kgを投与した。投与5分後より呼吸促進がみられ、元氣がなくなり、続いて腹臥または横臥状態となった。また尿は血尿となった。投与翌日も元氣なく、歩行失調の他、衰弱状態および体重減少がみられた。このような症状は7日目も回復しなかった。

2. LD₅₀

CXDのマウス、ラットおよびウサギのLD₅₀はTable 1に一括して示した。

3. 剖検および病理組織学的検索

(1) マウス

経口投与では剖検および組織学的検査で特に変化はみられなかった。皮下投与および腹腔内投与では、死亡例に投与部位の薬物残存および腎の褪色腫大、組織学的に腎尿管上皮の空胞変性がみられ、生存例では特に変化はみられなかった。

(2) ラット

経口投与では剖検で特に変化はみられなかったが、組織学的に軽度腎尿管上皮細胞の混濁がみられた。皮下投与では死亡例および生存例とも投与部位に薬物残留がみられ、生存例ではその周囲に偽膜形成がみられた。また死亡例では腎の褪色腫大および腎尿管の混濁腫脹がみられた。腹腔内投与では死亡例の投与部位に薬物残存がみられ、組織学的には腎尿管上皮の空胞変性および尿管拡張がみられた (Fig. 1)。

(3) ウサギ

経口投与では剖検で軽度の腎褪色および腫大がみられ、組織学的には尿管上皮に軽度混濁腫脹がみられた。投与2日目に死亡した雌1例においても上記所見がみられた。腹腔内投与では剖検で著明な腎褪色および腫大がみられ、組織学的には腎尿管上皮に混濁腫脹、空胞化および尿管拡張がみられた (Fig. 2)。

Table 1 Acute toxicity of CXD in mice, rats and rabbits

Species	Route	Sex	Dose mg/kg	Mortality	LD ₅₀ mg/kg
Mice	p.o.	Male	6000	0/10	>13500
			9000	0/10	
			13500	0/10	
			0	0/10	
	p.o.	Female	6000	0/10	>13500
			9000	0/10	
			13500	0/10	
			0	0/10	
	s.c.	Male	6000	0/10	>13500
			9000	0/10	
			13500	0/10	
			0	0/10	
s.c.	Female	6000	0/10	>13500	
		9000	0/10		
		13500	1/10		
		0	0/10		
i.p.	Male	4000	0/10	> 9000	
		6000	0/10		
		9000	0/10		
		0	0/10		
i.p.	Female	4000	0/10	> 9000	
		6000	0/10		
		9000	1/10		
		0	0/10		
Rats	p.o.	Male	10000	0/10	>22500
			15000	0/10	
			22500	0/10	
			0	0/10	
	p.o.	Female	10000	0/10	>22500
			15000	0/10	
			22500	0/10	
			0	0/10	
	s.c.	Male	10000	0/10	>15000
			15000	0/10	
			0	0/10	
			0	0/10	
s.c.	Female	10000	1/10	15000*	
		15000	5/10		
		0	0/10		
		0	0/10		
i.p.	Male	2670	0/10	6400 (5378~7616)**	
		3270	0/10		
		4000	1/10		
		4900	2/10		
	6000	3/10			
	7500	7/10			
	9000	9/10			
	0	0/10			
i.p.	Female	2670	0/10	6000 (5263~6840)**	
		3270	0/10		
		4000	1/10		
		4900	2/10		
	6000	5/10			
	7500	8/10			
	9000	10/10			
	0	0/10			
Rabbits	p.o.	Male	10000	0/8	>10000
			0	0/8	
	p.o.	Female	10000	1/8	>10000
			0	0/8	
i.p.	Male	4000	0/8	> 4000	
		0	0/8		
i.p.	Female	4000	0/8	> 4000	
		0	0/8		

* : Presumed value, ** : 95% confidence limits

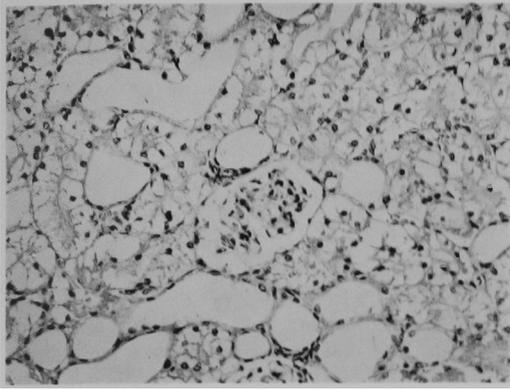


Fig. 1 Kidney. Vacuolar change of tubular epithelium (Rat, ♀, CXD 6000 mg/kg i.p., single dose. H.E. stain.)

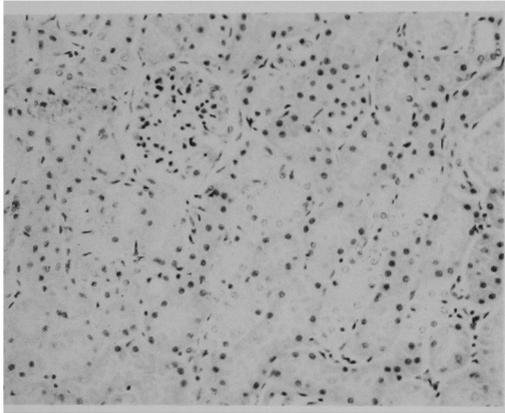


Fig. 2 Kidney. Partial necrotic change of tubular epithelium (Rabbit, CXD 4000 mg/kg i.p., single dose. H.E. stain.)

総 括

CXD の LD_{50} はマウス経口および皮下投与では雌雄とも 13,500 mg/kg 以上, 腹腔内投与では雌雄とも 9,000 mg/kg 以上, ラット経口投与では雌雄とも 22,500 mg/kg 以上, 皮下投与で雌雄とも 15,000 mg/kg 以上, 腹腔内投与では雄 4,500 mg/kg, 雌 3,320 mg/kg, ウサギ経口投与では雌雄とも 10,000 mg/kg 以上, 腹腔内投与で雌雄とも 4,000 mg/kg 以上であった。

症状はマウス, ラット, ウサギとも投与直後より自発運動減少および脱力, また投与翌日より軟便または下痢が主としてみられた。マウスでみられた胸椎の背方彎曲

は, 全身の筋, 特に脊椎周囲の筋力低下の結果, 胸椎の彎曲のみが外部からみられるようになったものであった。マウスおよびラットの経口および皮下投与での症状は軽度で, 投与翌日には脱力状態から回復した。また経口投与で投与翌日みられた灰白色便は投与された CXD の一部が吸収されずに排出されたものと思われる。腹腔内投与での症状はラットで脱力, 瞳孔散大, 立毛, 振せん, 流涙, 流涎, 失禁, 血尿などがみられ, マウスでは他の投与経路と同じ症状であったが, いずれも投与後 3 日間続いた。ウサギは経口および腹腔内投与とも投与直後より元気消失, 脱力となり, 投与翌日より 7 日目まで衰弱状態および体重減少がみられた。剖検および病理組織学的検査ではマウス, ラット, ウサギとも腎への影響がみられ, 細尿管の障害であった。

以上の CXD の急性毒性を他の Cephalosporin 系抗生剤と比較すると Cephalexin³⁾, Cephaloglycin⁴⁾, Cefatrizine⁵⁾ および Cefradine⁶⁾ などよりはるかに弱いものと思われる。

文 献

- 1) SCRTAZZINI, R. & H. BICKEL : Neue β -Lactam-Antibiotika. Ueber Derivate der 3-Hydroxy-6-amino-ceph-3-em 4-Carbonsäure. *Helv. Clin. Acta.* 57 : 1919~1934, 1974
- 2) ZAK, O. ; W. A. VISCHER, C. SCHENK, W. TOSCH, W. ZIMMERMANN, J. REGÖS, E. R. SUTER, F. KRADÖLFER & J. GELZER : CGP-9000 : A new orally active, broad-spectrum cephalosporin. *J. Antibiotics* 29, 6 : 653~655, 1976
- 3) 青山卓夫, 高橋淳一, 佐藤和-, 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, 3 : 229~247, 1969
- 4) 峰下顕雄, 村岡義博, 矢原 功, 狗田忠義, 石川路夫, 上原今朝生, 川口順子, 岡田照子 : Cephaloglycin の毒性について。Chemotherapy 18, 1 : 22-38, 1970
- 5) 松崎明紀, 関野 実, 中村浩一, 平田明保, 酒井忠久, 阿部恵津子, 田口和博, 浅野昌子 : Cefatrizine (S 640P) の毒性に関する研究。第 2 報。The Japanese Journal of Antibiotics 19, 6 : 639~669, 1976
- 6) 増田 裕, 鈴木善雄, 小小木丘 : Cefradine の実験動物に対する毒性試験および胎仔におよぼす影響について。Chemotherapy 23, 1 : 37~68, 1975

ACUTE TOXICITY STUDY OF CEFROXADINE (CGP-9000)

KOICHI MORIMOTO, MITSURU SHIMIZU, TADASHI TADOKORO,

SYOZO TAKAHASHI and TORU MIYAJI

Drug Safety Laboratory, CIBA-GEIGY (Japan) Ltd.

Acute toxicity study of Cefroxadine (CGP-9000, CXD) was performed with mice, rats and rabbits, and following results were obtained.

LD₅₀ were >13.5 g/kg p.o. and s.c., >9 g/kg i.p. in mice, >22.5 g/kg p.o., >15 g/kg s.c. and 6.00~6.40 g/kg i.p. in rats, >10g/kg p.o. and >4 g/kg i.p. in rabbits, and these LD₅₀ values were far higher than other cephalosporin derivatives. Symptoms were hypomotility, soft feces and diarrhea in p.o., s.c. and i.p. routes in mice, rats and rabbits, and furthermore piloerection, ataxia, salivation and lacrimation in i.p. route in rats. Autopsy and histopathological examination revealed slight degenerative tubular lesion of the kidney in mice, rats and rabbits.